

University of Groningen

## Over larynxpapillomen en stembandpolypen

Vettorato, Bruno Walther

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1958

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Vettorato, B. W. (1958). *Over larynxpapillomen en stembandpolypen*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

OVER LARYNX PAPILLOMEN  
EN STEMBANDPOLYPEN

B. W. VETTORATO

# OVER LARYNX-PAPILLOMEN EN STEMBANDPOLYPEN



## STELLINGEN.

### I.

De multiple en solitaire larynxpapillomen, die zowel bij kinderen als bij volwassenen voorkomen, zijn histologisch identiek.

### II.

Het histologische beeld van stembandpolypen is typisch.

### III.

Bij de bouw van schoollokalen werd tot nu toe vaak te weinig rekening gehouden met de acoustiek.

### IV.

Uit de beschreven ervaringen met de nieuwe ethyleniminochinon-derivaten bij maligne aandoeningen blijkt, dat deze verbindingen niet alleen in vitro en bij dierproeven, doch ook bij de mens een duidelijke werking vertonen.

### V.

Bij pasgeborenen met een hyperbilirubinaemie, die niet berust op bloedgroepantagonisme, dient in bepaalde gevallen eveneens een wisseltransfusie te worden uitgevoerd.

### VI.

Er blijkt een significant verschil te bestaan in de ontwikkeling der beenmotoriek bij pasgeborenen al naar gelang de laatste ontwikkelingsphase in utero zich in hoofd- dan wel in stuitligging afspeelt.



## VII.

Prophylactische toepassing van antibiotica bij comateuze patienten is te veroordelen.

## VIII.

Op grond van de localisaties en de histochemische reacties van het amyloïd kan geen verschil worden gemaakt tussen primaire en secundaire amyloïdose.

STELLINGEN BEHORENDE BIJ

B. W. VETTORATO, OVER LARYNX-PAPILLOMEN EN STEM-BAND-POLYPEN

GRONINGEN 1958



RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

OVER LARYNX PAPILLOMEN  
EN STEMBANDPOLYPEN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR F. H. L. VAN OS,

HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,

IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 25 JUNI 1958

DES NAMIDDAGS TE 3 UUR PRECIES

DOOR

BRUNO WALTHER VETTORATO

GEBOREN TE TILBURG

1958

DRUKKERIJ VOORHEEN GEBROEDERS HOITSEMA

GRONINGEN

PROMOTOR: PROF. DR EELCO HUIZINGA

---

Aan mijn Ouders  
Aan mijn Vrouw



## VOORWOORD

De Hoogleraren, oud-Hoogleraren, Lectoren en overige Docenten van de Medische Faculteit te Utrecht betuig ik mijn erkentelijkheid voor het genoten onderwijs.

Hooggeleerde HUIZINGA, hooggeachte Promotor, het vervult mij met dankbaarheid en trots, dat ik U mijn leermeester mag noemen. Voor Uw hulp bij de bewerking van dit proefschrift ben ik U zeer erkentelijk. De ruime mate van vrijheid, die U mij hebt toegestaan, heb ik op hoge prijs gesteld.

Hooggeleerde vos, ik dank U voor de prettige wijze waarop U mij steeds in Uw laboratorium hebt ontvangen. Uw belangstelling en Uw adviezen waren voor mij van grote betekenis.

Hooggeleerde HADDERS, de samenwerking met U is voor mij een grote steun geweest bij het schrijven van dit proefschrift. Ik dank U voor de menige goede raad, die U mij hebt gegeven.

Hooggeleerde HUIZING, U dank ik voor hetgeen ik heb mogen leren op het gebied der audiologie.

Geleerde BEETSTRA, de samenwerking was voor mij een genoegen en zal een aangename herinnering blijven.

Geleerde WACHTERS, ik ben je veel dank verschuldigd voor de grote zorg, die je aan de vervaardiging der microfoto's hebt besteed.

Mevrouw MOOLENAAR-BIJL dank ik voor de beoordelingen van de stem en de spraak der verschillende patienten.

Naar Mejuffrouw MARTINI gaat mijn dank voor de nauwgezette wijze waarop zij dit proefschrift heeft getypt.

De dames KUIPER, DE GROOT, TALSMA-STAAI, WEMPE, MENSINK en OOSTERVELD dank ik voor het opzoeken der microscopische praeparaten en voor hun hulp bij de administratieve werkzaamheden.

De Heren VOLCKMANN en KUITERT spreek ik mijn dank uit voor de vele toegewijde diensten, die zij mij te allen tijde hebben bewezen en ik dank hen in het bijzonder voor het vervaardigen van de tekeningen en de grafieken.

Tenslotte gaat mijn dank uit naar allen, die op enigerlei wijze behulpzaam waren bij het tot stand komen van dit proefschrift.



## INHOUD.

INLEIDING . . . . .	1
---------------------	---

### HOOFDSTUK I

Historisch overzicht . . . . .	3
--------------------------------	---

## LARYNX-PAPILLOMEN

### HOOFDSTUK II

Het klinische beeld . . . . .	8
-------------------------------	---

### HOOFDSTUK III

De aetiologie . . . . .	13
-------------------------	----

### HOOFDSTUK IV

Histologie . . . . .	27
----------------------	----

### HOOFDSTUK V

Maligne degeneratie . . . . .	30
-------------------------------	----

De ziektegeschiedenis van keizer FRIEDRICH III . . . .	37
--	----

### HOOFDSTUK VI

Therapie . . . . .	44
--------------------	----

### HOOFDSTUK VII

Bespreking van 23 eigen gevallen . . . . .	59
--	----

## STEMBANDPOLYPEN

### HOOFDSTUK VIII

Stembandpolypen . . . . .	80
---------------------------	----

### HOOFDSTUK IX

Klinische gegevens en . . . . .	91
---------------------------------	----

Histologische bevindingen . . . . .	94
-------------------------------------	----

SAMENVATTING . . . . .	100
------------------------	-----

SUMMARY . . . . .	107
-------------------	-----

LITERATUUR . . . . .	113
----------------------	-----





## INLEIDING.

Over larynxpapillomatose bestaat een uitgebreide literatuur. Na de monografie van DAHMANN in 1930 is echter geen samenvattend overzicht meer gepubliceerd. De bedoeling van dit proefschrift is:

1. Een overzicht te geven van de literatuur, die over larynxpapillomatose is verschenen en de gegevens te bespreken.

a. Na een inleidend *hoofdstuk I* over de geschiedenis wordt in

b. *hoofdstuk II* het klinische beeld uitvoerig beschreven. Het blijkt, dat het beloop en de uitbreiding van de ziekte sterk kunnen variëren en dat invloeden van bijvoorbeeld puberteit of zwangerschap niet steeds gelijk zijn.

c. Over de aetiologie, die in *hoofdstuk III* wordt besproken, wordt in de literatuur vaak een verkeerde indruk gevestigd. De invloed van hormonale factoren is niet duidelijk en de betekenis van een virus voor de aetiologie wordt door onvoldoende experimenten en waarnemingen gesteund.

d. *Hoofdstuk IV* handelt over de histologie. Een scherpe omlijning van de begrippen is noodzakelijk. Dit blijkt ook, wanneer in

e. *hoofdstuk V* de maligne degeneratie ter sprake komt. Een eigen geval van maligne degeneratie van een larynxpapilloom wordt medegedeeld. Ook wordt de ziektegeschiedenis van keizer FRIEDRICH III nog eens aangehaald: De rol, die MACKENZIE speelde, wordt aan een nadere beschouwing onderworpen.

f. De therapie geeft nog steeds grote moeilijkheden. De verschillende behandelwijzen en de resultaten ervan worden in *hoofdstuk VI* weergegeven.

g. De ervaringen, die werden verkregen bij de behandeling van 23 gevallen van larynxpapillomatose in de Groninger kliniek, worden in *hoofdstuk VII* medegedeeld.

Van het verrichten van dierexperimenten werd afgezien: Uit de literatuur komt duidelijk naar voren, dat men hiervoor over een groot aantal patienten moet beschikken. Ook het aantal proefdieren, zo mogelijk van verschillende soort, dient voldoende groot te zijn. Belangrijker is nog, dat voor het gespecialiseerde onderzoek naar een virus een moderne outillage nodig is.

Zoals uit het historische overzicht zal blijken (hoofdstuk I), werden papillomen soms tot „polypen” van de larynx gerekend. Over de histologie van de zogenaamde stembandpolyp bestaan nog steeds grote verschillen in opvatting. In dit proefschrift zal

2. een eigen oordeel worden gegeven over de histologie van de stembandpolyp. Hiertoe zal gebruik worden gemaakt van microscopische praeparaten van patienten van de Groninger kliniek.

a. In *hoofdstuk VIII* wordt beschreven, hoe zich de inzichten over de histologie van de stembandpolyp hebben ontwikkeld.

b. In *hoofdstuk IX* worden de klinische gegevens van 88 patienten met stembandpolypen medegedeeld. Ook zal daar de ons inziens juiste opvatting over de histologie worden besproken en aan de hand van microfoto's worden verduidelijkt.

## HOOFDSTUK I.

### Historisch overzicht

Een tumor in de larynx, vooral van de stembanden, zal snel aanleiding geven tot klinische verschijnselen: stoornissen van de stem, prikkelhoest, benauwdheid. De vraag dringt zich op, hoe in vroeger tijden in dergelijke gevallen werd gehandeld, hoe men een diagnose stelde en hoe de laryngologie zich heeft ontwikkeld.

In de ziektegeschiedenissen, die aan HIPPOCRATES worden toegeschreven, vatte men de afwijkingen aan de hals samen onder de naam cynanche. Het betrof hier vooral afwijkingen van ontstekingsachtige aard, die tot benauwdheid aanleiding konden geven. De ziekten werden behandeld met koude en warme compressen, met het inademen van dampen en met diëtetische voorschriften. Ook wordt genoemd, dat door de mond een buis tot in de hals kon worden ingebracht. Het is echter niet schriftelijk vastgelegd, dat deze laatste ingreep toentertijd is uitgevoerd (HEYMANN). Wel blijkt uit de geschriften, dat de behandeling van benauwde patienten een vraagstuk betekende. ASKLEPIADES heeft omstreeks 100 jr.v.Chr. voorgesteld de luchtpijp te openen, maar zijn gedachte vond geen weerklank. De ingreep werd door ARETAEUS verworpen, omdat hij meende, dat doorgesneden kraakbeenringen niet weer aan elkaar konden groeien. CAELIUS AURELIANUS noemde de operatie, ongeveer 100 jaar later, zelfs een misdaad.

De Romeinse arts ANTYLLUS ( $\pm$  350) heeft de eerste uitvoerige beschrijving van een tracheotomie gegeven. Het originele geschrift is verloren gegaan, maar bij PAUL VAN AEGINA ( $\pm$  650) wordt ANTYLLUS aangehaald (CHAUVEAU).

Ook de Arabische artsen vermeldden de tracheotomie in hun geschriften. AVENZOAR (= EBN ZOHR), die omstreeks 1090 na Chr. leefde, voerde een tracheotomie uit bij een geit en beschreef tevens de genezing van de wond. Omdat niemand uit zijn tijd de tracheotomie bij een mens had zien verrichten, wilde hij niet de eerste zijn, die de operatie uitvoerde. ALBUCASIS (= ABUL KASEM) ( $\pm$  1200), eveneens een Arabische arts, beschreef de ziektegeschiedenis van een slavin, die getracht had zelfmoord te plegen door middel van een snede in de larynx. De wond werd door ALBUCASIS behandeld en genas.

Hij schreef toen: „Ik houd mij voor gerechtigd om te zeggen, dat een snede in de larynx niet gevaarlijk is”.

De eerste duidelijke vermelding van een tracheotomie, die werkelijk bij een mens is uitgevoerd, werd door ANTONIO MUSA BRASAVOLA ( $\pm 1450$  tot  $\pm 1554$ ) gegeven. Het is zeer wel mogelijk, dat de tot op dat tijdstip bekende verhandelingen over tracheotomie slechts anatomische beschouwingen waren en niet slaan op werkelijk uitgevoerde operaties (GORDON HOLMES). Het heeft overigens nog enige tijd geduurd, voordat de tracheotomie burgerrecht verkreeg. Pas nadat HABICOT, DECKERS ( $\pm 1675$ ) en HEISTER (1683—1758) hun gunstige resultaten hadden gepubliceerd, werd de tracheotomie algemeen toegepast.

Men had zich dus reeds lang bezig gehouden met de therapie van de larynx-afwijkingen, die gepaard gingen met benauwdheid, echter nog in het geheel niet met de pathologie van de larynx. Wel had GALENUS (130—200 na Chr.) de aandacht op de larynx gevestigd en de anatomie en physiologie ervan bestudeerd.

Bij ROLANDI VAN PARMA, die rondom het jaar 1300 leefde, vindt men enige aantekeningen over een gezwel in de larynx. Dit is waarschijnlijk de eerste beschrijving van een dergelijke afwijking (GORDON HOLMES). SELWYN-BROWN geeft aan, dat MARCELLUS DONALUS in de 17e eeuw over „wratten in de keel” schreef (aangehaald door WEBB). JOHANN BAPTIST MORGAGNI (1681—1771) gaf de grote stoot voor het pathologische onderzoek. Hij besteedde bij secties zeer veel aandacht aan de larynx en kon in verschillende gevallen de doodsoorzaak aan de afwijkingen van dit orgaan vaststellen. Ook JOSEF LIEUTAUD (1703—1780) bestudeerde de aandoeningen van de larynx en door hem werden de beide eerste gevallen beschreven, waarin bij de sectie larynxpolypen werden gevonden (GERDY).

In de laatste helft van de 18e eeuw ontstond een levendige belangstelling voor de pathologie van de larynx. Men hield zich vooral bezig met de croup, de banale acute ontstekingen en met de larynx-phthisis; maar ook met de tumoren van de larynx. EHLMANN schreef in 1850, dat er 36 gevallen van larynxtumoren bekend waren; twee gevallen had hij zelf toegevoegd. ROKITANSKY (1851) beschreef daarna tien gevallen. In 1852 meldde HORACE GREEN acht nieuwe gevallen van „polypen” in de larynx; in één van deze gevallen spreekt hij van

een bloemkoolachtig gezwel. Het is zeer wel mogelijk, dat hij een papilloom heeft waargenomen. Verschillende publicaties volgden elkaar nu snel op GORDON BUCK 1853, MIDDELDORPF 1854, MACKENZIE 1880).

Zoals uit een casuïstische mededeling van OTTO (1824) blijkt, was een klinische diagnose slechts zeer zelden te stellen. De prognose van een larynxtumor was dus in menig geval infaust. OTTO deelde een geval mede, waar door het uithoesten van delen van een „polyp” een zekere diagnose en een tijdelijke verbetering werd verkregen. Het is meer voor de hand liggend om te veronderstellen, dat het hier een papilloom betrof. Delen van deze tumoren laten immers gemakkelijker los dan stembandpolypen.

REGNOLI beschreef in 1836 hoe hij een kippenei-grote larynxtumor door de mond verwijderde, nadat hij eerst een tracheotomie had uitgevoerd. EHLMANN baarde in 1844 groot opzien, toen hij een laryngofissuur met goed gevolg uitvoerde voor het verwijderen van een polyp. BRAUERS had in 1834 in Leuven een dergelijke ingreep reeds eerder gedaan, maar de afloop was ongunstig. DESSAULT was de eerste, die een thyreotomie, toentertijd laryngotomie genoemd, aanbeval voor de behandeling van ziekten van het larynxkraakbeen. De operatie schijnt in zijn tijd echter niet uitgevoerd te zijn (GORDON HOLMES).

De eerste, die per vias naturales larynxpolypen trachtte te verwijderen, zonder tevoren een tracheotomie te verrichten, was HORACE GREEN (1852). Door het sterk naar beneden drukken van de tong kon hij bij diepe expiratie een kersgrote polyp in de larynx van een achtjarig meisje zichtbaar maken, deze met haakjes vastpakken en daarna met een mesje afsnijden. In een tweede geval kon hij in verschillende zittingen een bloemkoolachtig gezwel (papilloom?) verwijderen. Hij deed dit door een sonde, waaraan een spons was bevestigd, in de larynx te brengen en daarna weer snel terug te trekken. De spons was gedrenkt in een oplossing van zilvernitraat.

Ook VOLTOLINI gebruikte een spons voor het verwijderen van papillomen. O'DWYER maakte gebruik van een gevensterde holle tube. Men verwachtte, dat de papillomen zich in de holten van de spons of in de vensters van de tube zouden drukken. Door een plotseling terugtrekken scheurde men dan de papillomen van de onderlaag af.

In latere jaren bracht men de patienten in narcose en voerde men blind, op geleide van de vinger, een tang in de larynx om daarmee de tumoren weg te nemen.

Het was dus niet eenvoudig om larynxtumoren door de mond te verwijderen. Velen hebben zich dan ook bezig gehouden met het zoeken naar een methode om de larynx voor het oog toegankelijk te maken.

Door BOZZINI werd in 1807 een buisvormige lichtgeleider geconstrueerd om in de lichaamsholten licht te werpen. Het apparaat was moeilijk te hanteren en raakte al gauw in onbruik. BOZZINI heeft met zijn instrument niet getracht de larynx te bekijken. Pogingen, die rechtstreeks tot doel hadden de larynx te inspecteren, werden ondernomen door SENN (1827), BABINGTON (1828), TROUSSEAU en BELLOC (1829), BEAUMÈS (1838), LISTON (1840), WARDEN en AVERY (1845). LISTON heeft beschreven, dat hij in twee gevallen de stembanden waarnam, maar hij besteedde weinig aandacht aan dit feit. De andere onderzoekers boekten in het geheel geen resultaat.

Daarentegen slaagde de zangleraar MANUEL GARCIA er in om in 1854, met behulp van een achter in de keel geplaatst spiegeltje, de eigen stembanden in een vóór zijn gezicht geplaatste tweede spiegel zichtbaar te maken. De publicatie van zijn methode werd door de medische wereld niet opgemerkt. TÜRCK en CZERMAK zouden de methode van keelspiegelen dan ook onafhankelijk van GARCIA hebben herontdekt.

Het falen van de voorgangers van GARCIA is waarschijnlijk te wijten aan het feit, dat zij hun pogingen ondernamen bij patienten (vaak kinderen) en bij lijken. Gevoeligheid en gebrek aan belangstelling van de zijde der patienten enerzijds en gebrek aan oefening van de onderzoekers anderzijds maakten het bereiken van een gunstig resultaat twijfelachtig.

Het onderzoek met de keelspiegel werd van grote betekenis. De afwijkingen van de larynx, die tot aan dit tijdstip voor het merendeel bij de sectie werden gezien, konden nu ook bij de patient worden bestudeerd. Ook werd de larynx beter voor therapie toegankelijk en dit was vooral van belang, toen in 1884 de toepassing van cocaïne bekend werd.

In 1859 kon CZERMAK mededelen, dat hij met behulp van de keel-

spiegel een polyp van de stembanden had gediagnosticeerd. Toen TRAUBE in 1860 op grond van het constateren van een stembandverlamming de diagnose van een aneurysma aortae waarschijnlijk maakte, had de laryngoscopie hiermee vaste voet in de kliniek verkregen.

VICTOR VON BRUNS voerde in 1861 de eerste endolaryngeale ingreep uit voor het verwijderen van een stembandpolyp met behulp van de keelspiegel. Hij kon de polyp volledig exstirperen. Door LEWIN werd indertijd naar voren gebracht, dat hij reeds in 1860 een exstirpatie van een polyp verrichtte, maar uit zijn voordracht van 4 december 1862 blijkt, dat hij de polyp niet volledig wegnam. De strijd tussen VON BRUNS en LEWIN werd hierdoor ten gunste van eerstgenoemde beslecht.

De bloei van de laryngologie blijkt uit de vele publicaties, die nu volgden. Waren er tot 1871 189 gevallen van larynxpolypen bekend (GORDON HOLMES), in hetzelfde jaar voegde MACKENZIE er honderd aan toe. Vijf jaar later publiceerde FAUVEL 300 door hem behandelde gevallen.

De opgesomde gevallen stemden nagenoeg met elkaar overeen en in de nu volgende decennia verdwenen de publicaties over grote reeksen larynxpolypen dan ook langzamerhand uit de literatuur. De larynxpapillomatose is steeds in het brandpunt van de belangstelling blijven staan. Over de histologie van de zogenaamde stembandpolyp verschenen nog wél mededelingen, omdat hierover geen overeenstemming bestond. Hoe de inzichten zich op dit gebied hebben ontwikkeld, zal in hoofdstuk VIII nader worden beschreven.

## HOOFDSTUK II

### Het klinische beeld

Papillomen zijn pathologisch-anatomisch benigne tumoren, maar klinisch moet het voorkomen van papillomen in de larynx als een zeer ernstige afwijking worden opgevat.

Macroscopisch zijn papillomen weke, gesteelde, bij aanraking licht bloedende tumoren. Het kunnen kleine verhevenheden van het slijmvlies zijn, maar ook tumoren, die vrijwel het gehele cavum laryngis opvullen. De kleur wisselt van witgrijs tot lichtroze.

DAHMANN meende, dat papillomen, die een brede basis hebben, wat vaster aanvoelen, lichter van kleur zijn en minder neiging tot groei vertonen dan de gesteelde tumoren. KOHLMOOS kwam tot een tegenovergestelde opvatting.

Papillomen kunnen multiple of solitair voorkomen. Behalve in de larynx worden ze ook aan het palatum, de uvula, de tongrug en in de neus gevonden. Een afzonderlijk voorkomen op één der plaatsen wordt vaker gezien, dan een samengaan met larynxpapillomen. Dit laatste geldt niet voor papillomen in de trachea en bronchi (PATTERSON). Papillomen komen tien maal vaker op de stembanden voor dan elders in de larynx. Op de ware stembanden worden ze 31 maal vaker gevonden dan op de valse (tweede meest voorkomende localisatie). Deze opgave van NEW en ERICH komt, wat de volgorde betreft, overeen met de gegevens, die de meeste schrijvers verstrekken.

BRAIN laat in een tabel zien, dat papillomen en carcinomen (LEDERMAN) een overeenkomst in plaats van voorkomen tonen.

TABEL 1

Papillomen		Carcinomen
15 %	supraglottisch	25 %
75 %	glottisch	61 %
10 %	subglottisch	12 %

Uitbreiding van de larynxpapillomen naar de trachea en rondom een tracheotomie-opening is niet zeldzaam. Uitbreiding tot aan de bifurcatie of tot in de bronchi wordt niet vaak gezien. De volgende auteurs beschreven dergelijke gevallen: ASHMORE, BUFFMIRE, FOURRESTIER,



HITZ en OESTERLIN, KERNAN, KIRCHNER, LUTZKI, LUKENS, MINETTO en GARBAGNI, ORTON, SCHAFF en THOMSON, SYME en ZAMORA. HOLINGER telde onder 321 tumoren van de trachea en bronchi 5 gevallen met papillomen. Drie hiervan waren solitair en twee kwamen samen met larynxpapillomen voor. (Voor beschrijving van een eigen geval, zie hoofdst. VII, blz. 67).

Vrijwel alle schrijvers zijn het er over eens, dat multiple papillomen meestal bij kinderen en solitaire papillomen meestal bij volwassenen worden gevonden (FERGUSON, JACKSON en JACKSON, CUNNING). Het behoort evenwel in het geheel niet tot de zeldzaamheden, dat de multiple vorm bij volwassenen wordt aangetroffen en dat een kind een solitair papilloom heeft.

Door het merendeel der schrijvers wordt vermeld, dat papillomen vaker bij kinderen dan bij volwassenen worden gevonden. Het vóórkomen van 40 % kinderen onder de 194 patienten van NEW en ERICH is uitzonderlijk.

De papillomen bij kinderen tonen een sterke neiging tot groei. Ook de neiging tot recidiveren treedt bij kinderen duidelijker aan de dag dan bij volwassenen. Vele schrijvers geven aan, dat het recidiveren even vóór, tijdens of op een tijdstip rondom de puberteit ophoudt of sterk afneemt (AMARANTE, BROYLES, JACKSON en JACKSON, KOHLMÖS, WARD). Een vaste regel is dit niet. ABBÉ, DAHMANN, HAJEK, NIEUWENHUYSE, PFEIFFER en WESSLEY-CARTER beschreven patienten, bij wie de papillomen nog lang na de puberteit bleven bestaan. Ook zijn er publicaties, waaruit blijkt, dat papillomen lang vóór de intrede van de puberteit verdwijnen (PFEIFFER, DAHMANN, HOLINGER).

Het komt in zeldzame gevallen voor, dat het spontaan verdwijnen van larynxpapillomen kon worden waargenomen. SWAIN en WISHART noemen elk één geval. BROYLES meent, dat herhaalde malen chirurgisch verwijderen een sneller recidief ten gevolge heeft. DAHMANN spreekt daarentegen van een „Erschöpfung der Rezidivbereitschaft” na veelvuldige chirurgische behandelingen. De invloed van deze mechanische factoren op de mate van recidiveren is moeilijk te beoordelen, omdat larynxpapillomen een zeer wisselend beeld bij de verschillende patienten vertonen. Het is van te voren niet te voorspellen, hoe lang de ziekte zal duren, of er veel of weinig papillomen tot ontwikkeling zullen komen en of een recidief na een behandeling snel en uitgebreid zal plaats hebben.

Op het gezamenlijk voorkomen van larynxpapillomen en huid-wratten werd door THOST gewezen. CROSBY GREENE en THOST zagen papillomen en wratten tegelijkertijd verdwijnen, DAHMANN noemt daarentegen gevallen, waar de wratten verdwenen, maar de larynx-papillomen toenamen.

Bij kinderen treft men de ziekte het vaakst aan tussen het eerste en het vijfde jaar (BRADBURN, NEW en ERICH, ZALIN), bij volwassenen tussen het 20ste en 35ste (NEW en ERICH). Er zijn ook gevallen beschreven, waar reeds bij de geboorte larynxpapillomen aanwezig waren (GERHARDT, KERNAN, ZALIN).

Larynxpapillomen komen wat vaker bij mannen dan bij vrouwen voor, zoals uit grotere reeksen van patienten blijkt:

TABEL 2

	totaal	♂	♀
<i>Holinger</i> . .	109	59	50
<i>del Villar</i> . .	112	66	46

Ook bij kleinere aantallen vond men meer mannelijke dan vrouwelijke patienten (BABCOCK, BALLENGER, CROWE en BREITSTEIN, LEDERER, RUBIN, WERNER, ZALIN). Sommige schrijvers (BRADBURN en FOSTER) vonden bij kleine reeksen patienten een gelijke verhouding tussen mannen en vrouwen.

Uit de Amerikaanse literatuur blijkt, dat het aantal negers in een gelijke frequentie onder de patienten als onder de bevolking voorkomt (HOLINGER).

JACKSON en JACKSON, NEW en ERICH noemen de ziekte „self-limited”, maar voegen er aan toe, dat het noodzakelijk is af en toe papillomen te verwijderen om asphyxie te voorkomen. CROWE en BREITSTEIN geven aan, dat de mortaliteit bij kinderen jonger dan 5 jaar hoger is dan de mortaliteit onder volwassenen, die aan larynxcarcinoom lijden. BARRAUD meent, dat de ziekte ernstiger is, naarmate ze op jongere leeftijd optreedt. ZALIN zegt, dat de larynxpapillomatose in de jeugd meestal fataal is. FOSTER en KOHLMOS spreken van een „locally malignant condition.” De dood wordt meestal veroorzaakt door asphyxie of bronchopneumonieën na tracheotomie en chirurgische verwijdering van de tumoren. — Het gebruik van antibiotica heeft er mede toe geleid, dat de mortaliteit gedaald is.

Aangenomen wordt, dat implantatie van papillomen in de bronchi voor kan komen (z.g. luchtmetastasen). HITZ en OESTERLIN beschreven een geval, waar de patient aan longmetastasen overleed.

Maligne degeneratie wordt bij volwassenen vaker gezien dan bij kinderen. Hierop wordt in het betreffende hoofdstuk nader ingegaan (blz. 30).

Het eerste symptoom is meestal een langzaam toenemende heesheid. Naderhand ontwikkelt zich een stridor, waarvan de ernst soms afhankelijk is van de stand van het lichaam. De stridor kan toenemen, totdat een ernstige dyspnoe, cyanose en asphyxie ontstaan. Hoesten is een weinig voorkomende klacht. Haemoptoë komt voor. Ook worden in sommige gevallen stukjes papilloomweefsel opgehoest.

De aanwezigheid van papillomen leidt dikwijls tot spraakstoornissen. Voor volwassenen wordt de uitoefening van het beroep soms zeer bemoeilijkt. Kinderen worden vaak inactief en ontwikkelen zich tot teruggetrokken typen. Ze komen achter op school en doen niet meer mee aan het spel van anderen.

De diagnose kan gesteld worden door indirecte of directe laryngoscopie en door histologisch onderzoek.

Voor de differentiële diagnose komen bij volwassenen afwijkingen in aanmerking als pachydermie, leukoplakie, tuberculose, lues en carcinoom. Bij kinderen diphtherie, laryngitis subglottica, congenitale laryngeale stridor, deformiteiten van het larynxskelet, cysten, congenitale membranen tussen de stembanden („webs”) en corpus alienum. Voor beide leeftijdsgroepen: functionele aphonie, op asthma gelijkende beelden, laryngitis chronica, Sängerknötchen, polypen en stembandverlammingen.

Sommige schrijvers zagen een stijging van het aantal patienten na de tweede wereldoorlog. In hoofdstuk VII zal hier nog over worden gesproken (blz. 60).

SCHRÖTTER meende in 1892 op te merken, dat larynxpapillomen minder vaak zouden voorkomen dan in vroeger jaren. Op deze vraag is in de latere literatuur geen antwoord gegeven. BECKER stelt in zijn artikel (1955) weer dezelfde vraag. De gegevens, die in de literatuur te vinden zijn, laten evenwel niet toe deze vraag te beantwoorden. Het aantal patienten wordt door de verschillende schrijvers op verschillende manieren aangegeven. De één geeft het aantal in perioden over een bepaald aantal jaren op, anderen noemen het aantal patienten

met papillomen tezamen met het totale aantal in de kliniek behandelde patienten. Daarbij komt, dat het totale patientental van een bepaalde kliniek een andere samenstelling kan hebben, dan die van een andere kliniek.

Wil men nagaan of larynxpapillomatose heden ten dage minder vaak voorkomt dan in vroeger jaren, dan zal men het aantal patienten zodanig moeten opgeven, dat hieruit het voorkomen bijvoorbeeld per 100.000 inwoners en over een bepaalde periode te becijferen is. De geografische verspreiding van de ziekte zal dan ook naar voren komen.

## HOOFDSTUK III

### Aetiologie

De oudere schrijvers, zoals MACKENZIE, THOST, WERNER, LEVIN en SAJOU, meenden dat larynxpapillomatose werd veroorzaakt door een chronische prikkelingstoestand van het slijmvlies. De prikkel zou geleverd worden door infecties van de luchtwegen, door specifieke ontstekingen, door infectieziekten, door onzuiverheden in de ingeademde lucht en door mechanische factoren (trauma: dragen van tracheacanule, verkeerd stemgebruik).

Tegenwoordig neemt men niet meer aan, dat er een zo duidelijk aetiologisch verband bestaat tussen larynxpapillomatose en luchtweg-infecties. Het aantal gevallen, waar een infectie bestaat, zonder dat er een papillomatose voorkomt, is te groot om een samenhang aannemelijk te maken. Wel komt het vaak voor, dat patienten met larynxpapillomen lijden aan een chronische luchtweginfectie. Het ligt méér voor de hand te veronderstellen, dat de chronische ontsteking hier het gevolg is van de aanwezigheid der papillomen. Het secreet uit de bronchi zal soms niet zo goed worden verwijderd. BRAIN vond echter geen tekenen van chronische ontsteking bij zijn patienten. De mogelijkheid blijft bestaan, dat infectie samen met andere factoren van betekenis kan zijn.

FELDMANN, LUND, MOTTO, PICK en STEINER kenden grote betekenis toe aan tuberculose en lues. Zéér veel patienten met larynxpapillomatose hebben echter niet één van deze ziekten. Anderzijds vindt men bij de patienten in de sanatoria zeer zelden larynxpapillomatose (BECKER). MACKENZIE meende zelfs, dat lues en tuberculose een antagonistische invloed uitoefenden op de ontwikkeling van nieuwvormingen, zoals papillomen van de larynx. Voor deze mening zijn in de literatuur geen aanknopingspunten te vinden.

Van de infectieziekten heeft mazelen lange tijd gegolden als een belangrijke factor (BALLENGER, LEVIN, THOST en WERNER). Recente publicaties vermelden deze ziekte echter niet meer als aetiologisch moment.

De betekenis van een chronische chemische prikkel wordt door JACKSON en JACKSON naar voren gebracht. Bij 28 van hun patienten vermeldde de anamnese inhalatie van gifgassen tijdens de eerste

wereldoorlog. DAHMANN vermoedde, dat de verontreiniging van de lucht door stofdeeltjes, zoals deze in de grote industriegebieden te verwachten is, een rol bij het ontstaan van larynxpapillomatose zou spelen. Een uitgebreid onderzoek in deze richting heeft echter niet plaats gehad.

De invloed van mechanische factoren wordt slechts zelden beschreven. D'AUNOY en ZOELLER menen, dat larynxpapillomen door de chronische irritatie, veroorzaakt door het dragen van een tracheacanule, kunnen ontstaan. De schrijvers, beide patholoog-anatomen, kwamen door hun bevindingen bij de sectie tot deze conclusie. Men vraagt zich af, of hier geen sprake is van granulaties met een papillomateus karakter.

FAUVEL vond bij het merendeel van zijn 300 patienten, mensen, die door hun werkzaamheden de stem veel moesten gebruiken. BROWNE beschreef 26 gevallen: de helft van het aantal had een „over-use of the voice”. Dat een verkeerde functie van de larynx niet alléén belangrijk is, werd door BOSWORTH naar voren gebracht. Hij haalt de doofstomme patient aan, die onder de gevallen van MACKENZIE voorkomt.

Hereditaire factoren zijn nooit aangetoond (BRADBURN, ZALIN). Door BROSE werd verondersteld, dat een zekere diathese een rol zou spelen. De gedachte werd reeds tot uiting gebracht door FAUVEL, MACKENZIE en THOST. Deze schrijvers meenden, dat het voorkomen van larynxpapillomen en verrucae vulgares met elkaar zou samenhangen. In de jongere literatuur komt niet tot uiting, dat er bij patienten met larynxpapillomatose vaker verrucae te zien zijn, dan voor normale mensen is te verwachten. BRAIN maakt melding van een mondelinge mededeling van DUKES: DUKES bestudeerde gevallen met polyposis coli en vond bij geen enkele van zijn patienten klachten over de larynx. Bij patienten met de ziekte van PEUTZ (polyposis adenomatosa gastro-intestinalis generalisata heredofamiliaris gecombineerd met huid- en slijmvliespigmentaties), die in de dissertatie van VAN WIJK worden beschreven, werden geen afwijkingen aan de larynx gevonden.

Er wordt aan een hormonale invloed gedacht bij het ontstaan van larynxpapillomen, omdat volgens sommige schrijvers, waaronder BROYLES, FERGUSON en SCOTT, HAJEK, HOLINGER en KOHLMOS, de papillomen bij de intrede van de puberteit vaak verdwijnen of in groei verminderen. Verder meende men waar te nemen, dat zwanger-

schap een invloed zou uitoefenen. HOLINGER beschreef een patiente, bij wie de larynxpapillomen spontaan verdwenen gedurende elke van de drie zwangerschappen. Zodra de eerste menstruaties optraden, kwamen de papillomen weer terug. Deze ziektegeschiedenis wordt in de literatuur vaak aangehaald als steun voor de hormonentheorie. Er zijn echter ook tegengestelde ervaringen bekend: NIEUWENHUYSE beschrijft een patiente, die als kind reeds jaren werd behandeld. Sinds jaren was er af en toe een klein recidief, maar toen patiente op haar 26ste jaar voor de eerste maal gravida werd, trad in de eerste maanden van de graviditeit een sterke groei van larynxpapillomatose op. Wij vonden in de „Sammelforschung” van SEMON (pag. 171) ook twee gevallen, waar de zwangerschap samenging met het optreden van recidief. In het eerste geval viel zowel het ontstaan van de papillomen als ook de latere carcinomateuze degeneratie met zwangerschap samen. De samenhang kwam in het tweede geval nog duidelijker tot uiting, waar het een 30-jarige kinderrijke vrouw betrof. De patiente werd gedurende acht jaar behandeld. Elke nieuwe zwangerschap bracht een recidief van de larynxpapillomen. Een patiente van GLASS was in haar jeugd behandeld voor larynxpapillomatose. Na het twaalfde jaar ontstonden er geen recidieven meer. Bij het begin van haar eerste graviditeit, patiente was toen 22 jaar, ontstond een recidief, dat pas na drie jaar behandeling tot rust kwam (mededeling van CAPS).

Deze tegengestelde ervaringen sluiten een eventuele invloed van zwangerschap niet uit. Het is alleen de vraag of hormonen invloed hebben (zoals bijvoorbeeld bij larynxtuberculose) en welke hormonen een stimulerende of remmende werking op de ontwikkeling van papillomen uitoefenen. Een bewijs voor de invloed van hormonen vormt dit kleine aantal ziektegevallen niet.

Over de invloed van de puberteit vindt men in de literatuur geen eensluidende meningen. Het recidiveren van de papillomen gaat tijdens en na de puberteit vaak door. Dit was het geval bij 7 van de 21 kinderen, die PFEIFFER behandelde en bij 4 van de 10 door DAHMANN behandelde patientjes. NIEUWENHUYSE vermeldt dezelfde waarneming bij drie van haar patienten. Dikwijls vindt men aangegeven, dat het recidiveren lang vóór de puberteit ophoudt (DAHMANN, PFEIFFER, WISHART). Bij volwassenen ziet men papillomen ontstaan met een even sterke neiging tot recidiveren als bij kinderen.

Een verband met de intrede van de puberteit blijkt uit de aangehaal-

de gevallen niet. In het algemeen is echter een invloed van endocrine factoren niet uit te sluiten.

Gevalen, waar larynxpapillomatose wordt aangetroffen bij ziekten, die aan hormoondeficiënties te wijten zijn, zijn in de literatuur niet bekend.

BROYLES heeft in 1940 hormoonbehandelingen ingesteld bij patienten met larynxpapillomen. Hij werd hiertoe geïnspireerd door de waarnemingen van LEWIS, TE LINDE en BRAWNER, REICHERT en HOLT.

LEWIS beschreef in 1933 zijn waarnemingen bij jonge meisjes, die met locale applicaties van oestron op het vaginaslijmvlies werden behandeld. Hij zag het epitheel van een infantiele vorm overgaan in een volwassen vorm. TE LINDE en BRAWNER (1935) en REICHERT (1937) kwamen tot eenzelfde conclusie. De observaties zijn ook voor de laryngologie van belang gebleken: BROYLES (1940) heeft verondersteld, dat het larynx-slijmvlies een overeenkomst in gedrag zou vertonen, wanneer het in aanraking werd gebracht met oestrogeen hormoon. Hij vermoedde, dat het infantiele larynx-slijmvlies over zou gaan in slijmvlies van het volwassen type en hoopte, dat hiermede een verandering in type papilloom gepaard zou gaan. Multiple, juveniele papillomen zouden dus over moeten gaan in het volwassen type, dat in den regel niet zo sterk recidiveert. BROYLES maakt er geen melding van, dat hij de verandering van type slijmvlies door het toedienen van hormoonpraeparaten histologisch heeft kunnen bevestigen.

ZALIN oppert de mogelijkheid, dat het volwassen epitheel een barrière zou vormen tegen de inwerking van een virus.

Een gezamenlijke werking van hormoon en virus wordt door BECKER verondersteld. Een virusinfectie zou pas dan kunnen aanslaan, wanneer de bodem door hormonale factoren was voorbereid. Ook HOLINGER laat zich in deze zin uit: Hij acht het waarschijnlijk, dat larynxpapillomatose door een virus wordt veroorzaakt en dat de loop van de ziekte door hormonale factoren wordt beïnvloed.

MASSEI schreef in 1884 reeds over de ontstekingsachtige natuur van larynxpapillomen. GERHARDT nam de mogelijkheid van auto-inoculatie op klinische gronden aan.

In 1895 toonde JADASSOHN experimenteel aan, dat huidwratten veroorzaakt werden door een virus. De proeven werden later bevestigd door CIUFFO, SERRA, WILE en KINGERY. Ook condylomata accuminata bleken door een virus veroorzaakt te worden.



Getroffen door de klinische en histologische overeenkomsten tussen wratten, condylomata en papillomen stelde ULLMANN een onderzoek in naar een virus bij papillomen. In 1923 beschreef hij zijn klinische ervaringen en de uitkomsten van zijn experimenten. De publicatie wordt vaak aangehaald als steun voor de virusaetiologie. Het is echter nuttig om de bevindingen van ULLMANN nog eens kort samen te vatten, omdat in menig artikel een foutieve weergave ervan is te vinden.

ULLMANN wreef fijngemaakte papillomen uit de larynx van een 6-jarige jongen in scarificaties van de huid van de eigen bovenarm. Ook werd de weefselemulsie in scarificaties gebracht van de buikhuid en in het slijmvlies van het palatum durum van een mannelijke en een vrouwelijke hond. Bij dit laatste dier werd ook weefselbrei in scarificaties van het vaginaslijmvlies gewreven. Op de huid van de eigen bovenarm en op het vaginaslijmvlies van de hond ontstonden papillomen. Van het papilloom, dat op de eigen bovenarm was ontstaan, maakte ULLMANN weer een weefselemulsie en wreef deze in scarificaties, gemaakt op de huid van de bovenarm van een collega. Ook hier ontstond een papilloom. De groei ervan was veel sneller en de incubatietijd korter. Bij de honden konden de papillomen niet verder worden getransplanteerd: de dieren stierven te voren aan hondenziekte. Proeven met cellen- en bacterievrij filtraat konden hierdoor evenmin bij de honden worden gedaan.

Na het verwijderen van larynxpapillomen beschadigde ULLMANN met zijn instrument de bovenlip van het patientje. Na  $3\frac{1}{2}$  maand zag hij vlakke wratten over het gehele gelaat ontstaan. Bij drie andere kinderen herhaalde hij dit experiment. Op het voorhoofd van één der patientjes ontstond een vlakke wrat. Bij het tweede patientje ontstond een vlakke wrat op de schedelhuid. Bij het derde kind kwam geen wrat tot ontwikkeling.

Van solitaire stembandpapillomen van drie patienten van 50—60 jaar werd weefselbrei in scarificaties van normale menselijke huid gebracht. Er kwamen geen papillomen of wratten tot ontwikkeling.

Deze experimenten van ULLMANN tonen dus aan, dat het mogelijk is om papilloomweefsel van mens op mens en van mens op dier te transplanteren. Dat een virus bij de overbrenging een rol speelt, wordt hiermede niet bewezen.

ULLMANN heeft ook proeven gedaan met een filtraat, dat hij verkreeg door papilloomemulsie door een bacteriefilter te laten passeren. Het materiaal entte hij intracutaan in de eigen bovenarm en bil en op dezelfde plaatsen bij een laboratoriumassistent. In totaal werd op zes plaatsen geënt. Op de eigen bovenarm en op de bil van zijn assistent zag ULLMANN een papilloom ontstaan.

De resultaten van deze laatste proeven geven een aanwijzing voor het bestaan van een filtreerbaar agens. Een afdoend bewijs voor de juistheid van de virustheorie vormen de proeven niet. Daarvoor zijn er een te klein aantal proeven genomen bij een te klein aantal proefpersonen. De werkwijze van ULLMANN en het ontbreken van contrôleproeven hebben sommige schrijvers, waaronder DAHMANN, aanleiding gegeven tot critiek.

De schrijvers, zoals BECKER, BRAIN, HOLINGER, STRUPLER, ST. CLAIR THOMSON en WEBB, die een virusaetiologie aannemen, halen de proeven van ULLMANN als een steun voor hun opvatting aan. Tegenover de twee positieve resultaten, die ULLMANN met het filtraat verkreeg, staan echter zeer veel proeven van andere onderzoekers, die geen enkel positief resultaat bij hun proeven op mensen of op dieren verkregen (zie tabel 3).

DAHMANN heeft in 1930 de proeven van ULLMANN overgedaan. Hij schonk meer aandacht aan de bereiding van het filtraat en deed ook contrôleproeven. Bij 12 ratten implanteerde hij papilloomweefsel en papilloommatrix in de huid, bij elk dier twee velden met weefsel en twee velden met matrix. Een tweede serie ratten (aantal niet genoemd) werd intracutaan geënt met bacterie- en celvrij filtraat. Alle proeven bleven negatief: nergens ontstond een papilloom. Bij zeven patiënten met larynxpapillomatose werden stukjes van de eigen papillomen in de huid geïmplanteerd. In twee gevallen zag DAHMANN een wrat ontstaan. Een derde stukje „sloeg aan”, maar er kwam geen papilloom of wrat tot ontwikkeling. Intracutane injecties met filtraat werden 10 maal bij proefpersonen uitgevoerd: een positief resultaat bleef in alle gevallen uit.

Ook NIEUWENHUYSE heeft bij verschillende vrijwilligers (aantal niet genoemd) bacterie- en celvrij filtraat intracutaan en subcutaan ingespoten. In geen van de gevallen is een wrat ontstaan.

De onderzoekingen van SIMEONI, MENNITI IPPOLITO, BURATTI, SANGIOVANNI, ISHIKAWA en FRUGONI hebben weinig bekendheid

verkregen. In de recente artikelen over larynxpapillomatose vindt men hun werk in het geheel niet of zeer zelden aangehaald. Mogelijk omdat de experimenten, die van ISHIKAWA uitgezonderd, geen positief resultaat hadden. Toch moet men een grote betekenis aan hun werk toekennen. Niet alleen omdat het totale aantal der proeven groot is, maar ook omdat gebruik werd gemaakt van verschillende dieren.

SIMEONI transplanteerde in 1927 papillomen van een drie-jarig meisje bij drie konijnen in het vagina-slijmvlies. Bij twee konijnen ontstond een kleine verhevenheid. Histologisch waren de ingeplante stukjes weefsel te zien. Er bestond een nauwe samenhang met het omgevende weefsel, maar van een duidelijke vorming van een nieuw papilloom kon niet worden gesproken. Papillomen uit de larynx van een 17-jarig meisje gaven evenmin resultaat.

MENNITI IPPOLITO (1931) liet transplantatieproeven na. Hij achtte deze uiteindelijk voor de virusaetiologie niet van belang. Bij zijn proeven op het vrouwelijk konijn gebruikte hij het door een Berkefeldfilter gefiltreerde materiaal van papillomen van een patient van 51 en van een patiente van 30 jaar. Bij twee seriën van vier proefdieren (plus één contrôle-dier) bracht hij het filtraat op scarificaties van het neusslijmvlies, mondslijmvlies en het slijmvlies van de vagina. Ook entte hij op deze plaatsen submuceus. Na één maand werd de behandeling herhaald met materiaal van dezelfde patienten. Zes maanden na het begin van de proefnemingen was er macroscopisch geen duidelijke zichtbare verandering aan de slijmvliesen waar te nemen. Slechts bij twee dieren werd een speldeknopgrote verhevenheid gezien. Histologisch bleek, dat er een hyperplasie van het corpus papillare bestond, zoals dat bij een chronische irritatie wordt gevonden. Hoewel er bij de overige dieren macroscopisch niets te zien was, zag men histologisch dezelfde veranderingen. MENNITI IPPOLITO concludeerde, dat het bestaan van een virus niet was aangetoond.

Nadien werden door BURATTI (1932) transplantatieproeven gedaan. Hij implanteerde stukjes papilloom in het vaginaslijmvlies, in de conjunctiva en in het peritoneum van jonge konijnen. Alleen microscopisch konden geringe veranderingen worden aangetoond: er bestond een hyperplasie van het corpus papillare.

SANGIOVANNI gebruikte voor zijn transplantatieproeven (1933—1936) papillomen uit de larynx van drie patienten van 3, 31 en 38 jaar. Hij wreef een papilloomemulsie in scarificaties van de huid en van het

vaginaslijmvlies van twee geiten, drie kleine hondjes en twee ratten. In de mond en in de vagina van een jonge geit en van twee kleine hondjes implanteerde hij submuceus. Subconjunctivale injecties voerde hij uit bij twee konijnen. Bij twee caviae implanteerde hij papilloomweefsel in de regio inguinalis. Bij een kleine jongen maakte hij scarificaties in het slijmvlies van de omslagplooï van de bovenlip en bracht hierin papilloomemulsie. In geen enkel geval konden macroscopisch veranderingen aan de huid of slijmvliezen worden waargenomen. De observatietijd bedroeg zes maanden. Proeven met bacterie- en celvrij materiaal werden door SANGIOVANNI niet genomen.

ISHIKAWA (1936) heeft evenmin met bacterie- en celvrij materiaal gewerkt. Hij heeft alleen proeven gedaan met papilloomweefsel, dat in fysiologisch zout was fijngewreven. De emulsie entte hij in de huid van mensen en honden of spoot hij bij de honden in het slijmvlies van de lip, larynx en vagina. ISHIKAWA schrijft in het autoreferaat van zijn artikel: „Die neugebildeten Tumore auf dem Oberarm der Menschen waren makroskopisch und histologisch analog mit einer Warze, aber die auf der Schleimhaut der Hunde entstandenen waren blumenkohlartig. Das Larynxpapillom ist infektiös”. De wrat, die op de huid van een hond was ontstaan, kon ISHIKAWA transplanteren. Zijn bevindingen vatte hij als volgt samen: „Die Warze des Hundes ist leicht auf andere Hunde übertragbar und infektiös. Das makroskopische Bild, der neugebildeten Tumore, die auf der äusseren Haut entstehen, ist den eigentlichen Tumoren sehr ähnlich, aber die auf der Schleimhäute transplantierten sind ganz papillomatös.”

FRUGONI heeft in 1952 proeven gedaan met een emulsie van papillomen en met door een Berkefeldfilter gefiltreerde emulsie. Om banale bacterien uit te zonderen werd de papilloomemulsie met penicilline en streptomycine behandeld. FRUGONI gebruikte papillomen van tien patienten; van twee patienten werd voor een tweede maal materiaal gebruikt. De leeftijd van de patienten, die allen aan een hardnekkig recidiverende larynxpapillomatose leden, lag tussen 4 en 11 jaar. Bij twee honden maakte FRUGONI aan één zijde scarificaties in het slijmvlies der ware en valse stembanden en bracht hierop de papilloomemulsie. Aan de andere zijde van de larynx spoot hij submuceus het bacterie- en celvrij filtraat in. Ook het palatumslijmvlies, de gingiva, de buikhuid en het slijmvlies van de vulva of van het praeputium werden op dezelfde wijze behandeld. Alle proeven werden

gedaan met materiaal van één patient. Toen na verloop van vier maanden geen resultaat werd gezien, werden de proeven bij dezelfde honden herhaald met papillomen van een andere patient. Ook werden hiermee drie honden op de bovengenoemde manier behandeld, echter niet endolaryngeaal. In totaal dus vijf honden, waarvan twee er twee behandelingen ondergingen. Het totale aantal entingen met emulsie en met filtraat bedroeg 120. Bij vijf katten werden in totaal 40 entingen verricht op de huid, het mondslijmvlies en het vaginaslijmvlies. Zes konijnen ondergingen in totaal 50 entingen op huid, vulva en gingiva. Op twaalf vrouwelijke caviae werden 75 entingen verricht op de huid en op het slijmvlies van de vulva. FRUGONI entte de emulsie en het filtraat ook intracutaan en subcutaan bij proefpersonen. Vier mannen van 25 tot 47 jaar werden één maal behandeld. FRUGONI werd vijf maal met materiaal van vijf verschillende patienten geënt. Negen kinderen van 6 tot 12 jaar werden geënt met emulsie en filtraat van drie verschillende patienten. Verder heeft FRUGONI vijf seriën van zes bebroede kippen-eieren (*gallina livornese*) behandeld met materiaal van vijf verschillende patienten op de manier zoals BURNET deze in 1940 aangaf. Ook trachtte hij een complementbindingsreactie uit te voeren met het „papilloomantigeen” en een mogelijk specifiek antilichaam, zoals deze in 1947 door SERRA en CIARANFI voor condylo-mata accuminata was verricht.

De resultaten van de proeven van FRUGONI bleven in alle richtingen, waarin het onderzoek zich uitstreckte, negatief. De observatietijd van de entproeven bedroeg maximaal 24 en minimaal 6 maanden. Slechts bij één mannetjeshond werd op de plaats van een enting een ronde, platte verhevenheid gezien met een diameter van 1—1,5 mm. Histologisch vond men op deze plaats een lymphfollikel.

FRUGONI was de eerste, die antilichamen voor het menselijk larynx-papilloom trachtte aan te tonen. Door SHOPE (1933) werden antilichamen aangetoond bij cottontail-konijnen, die aan papillomen leden. Deze papillomen werden vaak door SHOPE op dieren van dezelfde soort overgeënt. Algemeen wordt aangenomen, dat dit papilloom door virus wordt veroorzaakt. De geïnfecteerde konijnen ontwikkelden een voorbijgaande immuniteit. Een bijzonderheid van dit papilloom is de neiging om maligne te degenereren, wanneer het op konijnen van een andere soort wordt overgeënt, terwijl de tumoren bij het cottontail-konijn steeds benigne blijven.

TABEL 3

Onderzoeker	Materiaal	Aantal	Soort	Plaats v.d. enting	(Minimum) aantal entingen met negatief resultaat	Aantal entingen met emulsie of weefsel met positief resultaat	Aantal entingen met filtraat met positief resultaat	Leeftijd van de patienten
ULLMANN (1923)	emulsie	9	mensen	huid	4	5		6 jaar 50—60 jaar
	emulsie	2	honden	huid palatum vagina huid	2 2 2 4	1		
SIMEONI (1927)	weefsel	3	konijnen	vagina	3			3 jaar 17 jaar
	weefsel	?	konijnen	vagina	?			
DAHMAN (1930)	emulsie	12	ratten	huid	48			
	filtraat	?	ratten	huid	?			
	emulsie	7	mensen	huid	7			
	filtraat	?	mensen	huid	10			
MENNITI IPPOLITO (1931)	filtraat	8	konijnen	neus mond vagina	24			51 jaar
	filtraat	8	konijnen	neus mond vagina	24			30 jaar
BURATTI (1932)	weefsel	?	konijnen	vagina conjunctiva peritoneum	?			
SANGIOVANNI (1936)	emulsie	2	geiten	huid	4			3 jaar 31 jaar 38 jaar
		3	hondjes	en	6			
		2	ratten	vagina	4			
	emulsie	1	geitje	mond en	2			
		2	hondjes	vagina	4			
	weefsel	2	konijnen	regio	2			
		2	caviae	inguinalis	2			
	emulsie	1	mens	gingiva	1			

ISHIKAWA (1936)	emulsie en weefsel	?	mens en hond	huid en slijmvliezen		?		
NIEUWENHUYSE (1951)	filtraat		mens	huid	?			kinderen
FRUGONI (1952)	filtraat en emulsie	4	honden	larynx palatum gingiva buikhuid vulva praeputium	120			4—11 jaar
		3	honden	palatum gingiva buikhuid vulva praeputium				
		3	honden	palatum gingiva buikhuid vulva praeputium				
		5	katten	huid mond vagina	40			
		6	konijnen	huid vulva gingiva	50			
		12	caviae	huid vulva	75			
		9	mensen	huid	36			
				totaal	± 500	meer dan 6	2	

Een positief resultaat bij een enting met bacterie- en celvrij filtraat pleit voor het bestaan van een virus. Gaat het er om de betekenis van een virus in twijfel te trekken, dan kunnen hiervoor ook de proeven met stukjes weefsel en emulsie van weefsel belangrijk zijn.

Het totale aantal experimenten, dat door de verschillende onderzoekers is verricht en waarbij een negatief resultaat werd verkregen, bedraagt naar schatting minstens 500. Hiertegenover kunnen slechts twee experimenten van ULLMANN worden gesteld, waarbij met bacterie- en celvrij filtraat een papilloom op de huid tot ontwikkeling kon worden gebracht (zie tabel 3, blz. 22. Voor het aantal entingen met negatief resultaat is in enkele gevallen een minimum aangenomen, omdat door de betreffende schrijvers geen cijfers werden genoemd).

Een zo groot verschil bij de uitkomsten van de proeven is opvallend, vooral omdat slechts één onderzoeker positieve resultaten verkreeg. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn:

- a. Er bestaan verschillende virussoorten, maar niet ieder dier of mens is gevoelig. Het virus kan slechts op een bepaalde bodem „aanslaan”.
- b. Sommige dieren zijn slechts voor soorteigen virus (soorten) gevoelig en niet voor virus van menselijke papillomen.
- c. Er komen ook papillomen bij de mens voor, die niet door een virus worden veroorzaakt.
- d. Onbekende factoren hebben bij de proeven van ULLMANN een rol gespeeld.

NIEUWENHUYSE vermeldt in haar proefschrift een bespreking met de viruskenner Prof. VERLINDE. Prof. VERLINDE vond een overbrenging van een virusaandoening als door ULLMANN beschreven zeer onwaarschijnlijk.

In de literatuur wordt op de betekenis van het virus dikwijls een te grote nadruk gelegd, omdat alleen de proeven van ULLMANN worden aangehaald. Ook komt het voor, dat de proeven onjuist worden beschreven of geïnterpreteerd. Het sticht verwarring, wanneer niet duidelijk wordt vermeld of er weefsel, weefselemulsie of bacterie- en celvrij filtraat voor de proeven werd gebruikt. Woorden als „inoculation”, „Impfung” en „enting” suggereren het gebruik van bacterie- en celvrije filtraten, waar deze in werkelijkheid niet werden gebruikt.



Reeds bij DAHMANN is een onjuistheid te lezen: „Nach den Mitteilungen ULLMANNS gelang es diesem Autor mit bakterienfreiem Filtrat neue Fibroepitheliome zu erzeugen, wobei scheinbar die Ueberimpfungsversuche auf Schleimhäute besonders glückten; danach besteht die Annahme zu Recht ein Virus in Frage zu ziehen”. ULLMANN heeft echter geen bacterie- en celvrijfiltraat gebruikt voor zijn proeven op slijmvliesen.

Wanneer NIEUWENHUYSE schrijft: „Later heeft hij de bij hemzelf verkregen entpapillomen weer fijngewreven, door een Chamberlandkaars gefiltreerd en een andere persoon ingespoten”, dan dient te worden opgemerkt, dat ULLMANN voor het overenten geen filtraat gebruikte, maar emulsie van weefsel.

KOHLMOOS spreekt van „positive inoculatory results”, wanneer hij de resultaten beschrijft van proeven, waarbij ULLMANN emulsie van weefsel op scarificaties van de huid bracht.

WEBB meent, dat ULLMANN bacterievrij filtraat in het vaginaslijmvlies van de hond entte. Dit is niet juist: Er werd emulsie van weefsel gebruikt.

Ook BRAIN geeft een onjuist beeld, wanneer hij zegt: „ULLMANN claimed to have produced cutaneous papillomata in human volunteers and genital papillomata in dogs, by inoculating them with cell-free filtrates from the multiple laryngeal papillomata of children. Inoculating with filtrates from an adult papilloma failed to produce any lesion”. De proeven bij de honden werden niet gedaan met gefiltreerde papilloomemulsie, maar met emulsie. (DE MOMBREUN maakt eenzelfde vergissing). De proeven, die werden genomen met papillomen van volwassenen, werden niet uitgevoerd met filtraat, maar eveneens met emulsie van papilloomweefsel. De experimenten met bacterie- en celvrij filtraat, die bij volwassenen werden uitgevoerd, deden geen papillomen ontstaan, zoals BRAIN meent, maar verrucae planae.

STRUPLER geeft niet de bronnen in de literatuur aan, wanneer hij samenvattend zegt, dat entingen van celvrij, uit papillomen geperst vocht al verschillende malen tot tumorgroei hebben geleid, wanneer althans werd geënt op geschikte proefdieren. Tot nu toe is het nog niet gelukt om met een filtraat van een menselijk papilloom bij een proefdier een papilloom tot ontwikkeling te brengen. Wellicht worden door STRUPLER de proeven van SHOPE bedoeld; SHOPE werkte echter niet met menselijke papillomen.

Een argeloos lezer zou uit de bovenstaande literatuur de indruk krijgen, dat de virusaetiologie van het larynxpapilloom vast staat. Wij hebben dit alles uitvoerig nagegaan, omdat blijkt, dat ULLMANN herhaaldelijk onjuist wordt geciteerd. Hierdoor werd in de laryngologische literatuur een geheel verkeerde indruk gevestigd.

BECKER (1955) wilde de larynxpapillomen rangschikken onder de virustumoren (vgl. HAMPERL), omdat, zoals hij aangaf, aan de virusaetiologie van de papillomatose eigenlijk geen twijfel meer bestaat. Op grond van de experimenten, die tot op dat tijdstip waren verricht, lijkt dit niet aanvaardbaar. Belangrijk zijn dan ook de uitkomsten van de proeven met papillomen in weefselcultures (WEST, BOGGS, HOLINGER). Dit onderzoek bevindt zich nog in het beginstadium: het aantal proeven is nog klein en de duur van de groei der papillomen in de cultures betrekkelijk kort. Eveneens van groot belang zijn de uitkomsten van het onderzoek met het electronen-microscop. MEESSEN en SCHULZ (1957) menen het virus en de insluitlichaampjes te hebben gefotografeerd.

Hoewel enkele gegevens in de richting van een virusaetiologie wijzen, is een conclusie over de ware aard van het larynxpapilloom nog niet gewettigd. Het virus dient nog geïsoleerd te worden en entingen ermee zullen op duidelijker wijze dan tot nu toe het geval was de groei van papillomen moeten kunnen bewerkstelligen. Ook de immunologische verhoudingen bij de lijders aan larynxpapillomatose vragen nog veel aandacht. Voorlopig moet het larynxpapilloom nog geclassificeerd worden als een echt neoplasma.

## HOOFDSTUK IV

### Histologie

Een larynxpapilloom bestaat uit een boomvormig vertakt stroma van meestal losmazig bindweefsel met uitlopers, bedekt door meerlagig plavei-epitheel. Een uitloper kan zich tot drie maal toe vertakken. Het epitheel toont in sommige gevallen een geringe graad van verhoorning. In het stroma liggen vaak veel vaten en ook af en toe chronische ontstekingsinfiltraten. De begrenzing van epitheel en stroma is steeds scherp. (zie afb. 1, 2 en 3).

Met het oog op de kliniek is het zeer belangrijk om de term „papilloom” juist te gebruiken. Bij HOLINGER, NEW en ERICH en JACKSON en JACKSON vindt men een definitie, die overeenkomt met de bovengenoemde, maar niet alle schrijvers (bijvoorbeeld WALSH en BEAMER, CUNNING) houden zich hieraan. Het vergelijken van klinische gegevens brengt dan moeilijkheden met zich mee. Dit komt vooral tot uiting, wanneer de neiging tot maligne degeneratie ter sprake komt (zie hoofdst. V, blz. 30).

STRUPLER beschrijft de door hem bestudeerde papillomen als tumoren bedekt met meerlagig plaveiselepitheel of meerlagig cylinder-epitheel. Soms zag hij maar één laag plaveiselepitheel en dacht aan metaplastisch veranderd cylinderepitheel. In de literatuur vindt men deze mening niet vaker vermeld.

Histologisch toont het larynxpapilloom eenzelfde bouw als de papillomen, die in de bronchi en trachea en op het palatum, de uvula en de tongrug worden gevonden. Ook het blaaspapilloom, de huidwrat en het condylom van het praeputium en vulva tonen overeenkomst in bouw. Bij condylomen en wratten zijn de vertakkingen echter minder veelvuldig en plomper; bij wratten ontbreken ze vrijwel geheel.

Men zou verwachten, dat er histologische verschillen bestonden tussen het papilloom van kinderen en volwassenen. Het klinische gedrag is immers zo verschillend. BOIES, BRADBURN, BROYLES, HOLINGER, NIEUWENHUYSE, PUTNEY, WARD en HENDRICKS geven aan, dat het papilloom bij kinderen en volwassenen histologisch identiek is (zie hoofdst. VII, blz. 65).

Er was een tijdlang een controverse over de vraag of het papilloom

uitgaat van het bindweefsel dan wel van het epitheel. Deze controverse bestaat nog op de huidige dag. Bij het nagaan van de literatuur ben ik tot de conclusie gekomen, dat de aanleiding hiertoe een zeer oude publicatie van VIRCHOW is. Deze heeft in 1863 het papilloom beschreven als een tumor ontstaan uit bindweefsel. CROWE en BREITSTEIN zagen geen histologische, maar wel klinische verschillen tussen het papilloom van kinderen en volwassenen. De schrijvers halen de publicatie van VIRCHOW uit 1863 aan en gebruiken voor het juveniele papilloom de naam „fibroma” en voor het papilloom van de volwassene de naam „papillary hypertrophy”, waarmee zij een epitheliale afkomst willen aanduiden. Een motivering voor deze indeling kan in het artikel van VIRCHOW niet worden gevonden. VIRCHOW schreef niet over het larynxpapilloom in het bijzonder, maar over het papilloom in het algemeen. Een verschil tussen het papilloom bij kinderen en volwassenen kwam niet ter sprake. Het is zelfs de vraag of VIRCHOW dit klinische verschil bekend was.

In 1887 schreef VIRCHOW een tweede artikel over het papilloom, nu over het larynxpapilloom in het bijzonder (zie ook hoofdst. V, blz. 32). In dit tweede artikel komt VIRCHOW op zijn eerste mening terug en schrijft, dat het papilloom van epitheliale afkomst is. CROWE en BREITSTEIN kenden dit veranderde standpunt van VIRCHOW niet. Tegen de mening van CROWE en BREITSTEIN kan nog worden aangevoerd, dat er nog nooit een sarcoom uit een juveniel papilloom is ontstaan. Wanneer het bindweefsel het actieve element vormde, zou men dit mogen verwachten. Een adenofibroma mammae bijvoorbeeld kan tot sarcoom degenereren. Daarentegen is het wél bekend, dat een papilloom bij een kind carcinomateus kan degenereren (zie hoofdst. V, blz. 30).

LADEWIG en OBERNDORFER maakten in 1937 een histologische studie van het papilloom bij cottontail-konijnen. Zij kwamen tot de slotsom, dat de karakteristieke morphologische veranderingen in de epidermis te zien waren. Het stroma en ook de vaten kwam slechts een voedende en dus secundaire functie toe. Vanzelfsprekend mogen deze bevindingen niet zonder meer op het menselijke papilloom worden overgebracht.

SCHRÖTTER, PUSATERI en CIPOLONE trachtten voor het ophouden van de groei der papillomen een histologische verklaring te geven. PUSATERI en CIPOLONE vonden bloedingen in de steel en vermoedden,

dat vaatstoornissen een voedingsstoornis veroorzaakten, waardoor het papilloom zou afsterven. Zij namen waar, dat het bindweefsel en de epitheellagen dunner werden. SCHRÖTTER schreef het optreden van de vaatstoornissen toe aan de grote bewegelijkheid van de papillomen. Er zou gemakkelijk een laesie van de voedende vaten kunnen ontstaan met thrombose of ruptuur van het vat als gevolg.

In sommige gevallen houdt de groei plotseling op. Wanneer het aantal papillomen dan klein is, kan een vaatstoornis aannemelijk worden geacht. Voor het verdwijnen van vele papillomen, die, zoals zo vaak voorkomt, gelocaliseerd zijn op ver uiteengelegen plaatsen in de larynx en trachea, voldoet de histologische verklaring minder goed. Ook wanneer de papillomen langzamerhand verdwijnen, dat wil zeggen, wanneer het interval tussen de recidieven steeds groter wordt en de nieuwe papillomen kleiner van afmetingen zijn, ook dan doet het beeld niet denken aan vaatstoornissen. Het zou voor de mechanische verklaring van SCHRÖTTER pleiten, wanneer men grote papillomen en gesteelde papillomen eerder zou zien verdwijnen dan de papillomen, die met een brede basis van de onderlaag uitgaan. Door een grotere bewegelijkheid zou dan immers eerder schade aan de voedende vaten kunnen ontstaan. In de kliniek is dit verschil in gedrag niet opgemerkt.

BONNE zag in sommige gevallen, dat papillomen in de uitvoergangen van de klieren van het larynxslimvlies waren gegroeid. Chirurgisch konden deze papilloomresten niet worden verwijderd en BONNE meende, dat hiermee het recidiveren der papillomen kon worden verklaard. Deze waarneming van BONNE kan echter niet het recidiveren verklaren, dat na röntgenbestraling optreedt.

## HOOFDSTUK V

### Maligne degeneratie van het larynxpapilloom

Het larynxpapilloom heeft, evenals de papillomen in het rectum en in de blaas, volgens alle auteurs de neiging om bij volwassenen maligne te onttaarden. Bij het nagaan van de literatuur blijkt, dat volgens de meeste schrijvers het larynxpapilloom bij kinderen niet of zeer zelden degenerereert. Toch hebben wij zes gevallen kunnen vinden, die in de jaren tussen 1930 en 1954 zijn beschreven.

WALSH en BEAMER publiceerden twee ziektegeschiedenissen: een jongen van 12 en een meisje van 13 jaar. Het jongetje was van de 10de levensmaand af hees en dyspnoïsch en het meisje hoestte sinds korte tijd na de geboorte en was vaak benauwd. Bij beide gevallen werden in het verloop van de ziekte vele proefexcisies genomen, die eerst het beeld opleverden van papilloom. De overgang van benigne papilloom naar maligne tumor kon aan de hand van de microscopische praeparaten met zekerheid worden vastgesteld.

Het door LE JEUNE beschreven geval heeft een lange voorgeschiedenis. Er werden verschillende proefexcisies verricht. Het ziekteverloop gaat van het 2de tot het 21ste jaar. De microscopische praeparaten worden niet zo uitvoerig besproken als door WALSH en BEAMER, maar de lange anamnese lijkt hier wel doorslaggevend.

PONTHUS en AWAD beschreven een meisje, bij wie op 2-jarige leeftijd larynxpapillomen werden gediagnosticeerd. Met 16 jaar trad maligne degeneratie op. Proefexcisies uit de eerste periode van de ziekte ontbreken. De schrijvers geven dan ook aan, dat een zekere diagnose niet te stellen is, maar dat de lange ziekteduur pleit voor de oorspronkelijke benigne aard van de afwijking.

Een patientje van HOWARD MCCART overleed als jongen van 16 jaar door een haemoptoë. Hij leed van het 10de jaar af aan een papillomatose van de larynx, de trachea en de beide hoofdbronchi. Het ontstaan van maligne afwijkingen kon microscopisch worden aangetoond.

LEMAÎTRE, AUBIN en VESELLE beschreven het zesde geval. Het betreft een meisje, bij wie maligne degeneratie van een larynxpapilloom op 8½-jarige leeftijd werd geconstateerd. Het patientje leed reeds zes jaar aan een papillomatosis laryngis. Uit de publicatie blijkt niet, dat er in het begin van de ziekte proefexcisies werden genomen. Ook ontbreekt

een beschrijving van de praeparaten, die de maligne degeneratie aantoonde.

Bij volwassenen bestaat een duidelijker neiging tot maligne degeneratie. Wel zagen HOLINGER c.s. bij 109 patienten geen enkel geval van maligne degeneratie, maar NEW en ERICH meldde het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom in 3 van de 194 geobserveerde gevallen. JACKSON en JACKSON zagen in 6 gevallen maligne groei ontstaan op een totaal aantal van 250 patienten. PUTNEY zag bij 9 van de 501 patienten maligne degeneratie optreden en BJÖRK en WEBER bij 2 van de 98. CUNNING heeft een groep van 276 gevallen behandeld en beschrijft in een relatief veel groter aantal, namelijk bij 38, het optreden van maligne degeneratie. Larynxpapillomatose is een betrekkelijk zeldzame afwijking. Grote reeksen van gevallen zijn dan ook schaars en hierdoor is het moeilijk het aantal van maligne ontaarde gevallen in procenten van het totale aantal uit te drukken. Het verschil tussen het aantal maligne gedegeneerde papillomen van de groep van CUNNING enerzijds en die van HOLINGER, NEW en ERICH en JACKSON en JACKSON anderzijds is echter zeer opvallend en doet vermoeden, dat andere factoren dan alleen het toeval in het spel zijn.

Wanneer men nagaat, hoe de verschillende schrijvers het larynxpapilloom histologisch classificeren, komen verschillen in opvatting te voorschijn. CUNNING deelt de papillomen in als:

- a. papillomen bij kinderen;
- b. solitaire papillomen en
- c. hyperkeratotische papillomen.

Men kan vrijwel met zekerheid aannemen, dat deze laatste groep van papillomen niet aan het histologische criterium voldoet, dat door andere schrijvers wordt aangenomen. Tot de 276 papillomen van CUNNING worden ook 82 van de zogenaamde hyperkeratotische papillomen gerekend. Het is nu opvallend, dat de 38 gevallen van maligne degeneratie uitsluitend tot deze laatste groep behoren.

De door HOLINGER c.s., NEW en ERICH en JACKSON en JACKSON opgegeven aantallen van maligne degeneratie liggen relatief ver beneden het aantal, dat CUNNING opgeeft. Het verschil in opvatting over de histologische omschrijving kan hier aangemerkt worden, zoals HOLINGER opmerkt, als een mogelijke verklaring voor het betrekkelijke hoge aantal maligne gedegeneerde gevallen, dat CUNNING bij zijn patienten vindt.

Ook bij WALSH en BEAMER vindt men een indeling van de papillomen, die afwijkt van de in Groningen en bij de aangehaalde schrijvers gebruikelijke. WALSH en BEAMER verdelen de papillomen in:

- a. „A focal or diffuse hyperplastic thickening of epithelium with prominent hyperkeratosis, usually presenting a fairly regular and evenly contoured surface”, en
- b. „A focal or diffuse, fungating hyperplastic thickening of epithelium usually without a significant amount of keratosis and presenting an irregularly contoured, rugose surface”.

De eerste groep wordt hier „hyperkeratotisch papilloom” genoemd, een naam, die ook door CUNNING wordt gebruikt. De tweede groep noemen de schrijvers „juveniel papilloom”. De omschrijving van het juveniele papilloom komt overeen met het criterium, dat o.a. in Groningen aan een papilloom wordt gegeven (Zie hoofdst. IV, blz. 27). De omschrijving van het hyperkeratotische papilloom doet denken aan het beeld van de pachydermie, zoals dat voor het eerst door VIRCHOW werd beschreven. In het artikel over pachydermie kante VIRCHOW zich tegen het gebruik van de term papilloom. Taalkundig en pathologisch-anatomisch achtte hij het woord onjuist en stelde voor het door „pachydermia verrucosa” te vervangen. Het ziektebeeld werd dus pathologisch-anatomisch in één groep met de pachydermia diffusa ondergebracht. Daar echter het klinische beeld van de papillomatosis laryngis (= pachydermia verrucosa) een geheel eigen karakter draagt en met de pachydermia diffusa weinig punten van overeenkomst vertoont, werd de indeling van VIRCHOW door de clinici niet aanvaard. In de meeste publicaties bleef de term „papilloom” dan ook gehandhaafd.

WALSH, BEAMER en CUNNING noemen nu naast het juveniele, het solitaire en het multiple papilloom ook het hyperkeratotische papilloom. Het hyperkeratotische papilloom heeft echter noch de typische bouw noch de typische eigenschappen van het papilloom. Wellicht is de indeling, die de schrijvers gebruiken, gebaseerd op de suggestie van VIRCHOW. Wanneer men de beschrijving van VIRCHOW vergelijkt met de beschrijvingen van WALSH en BEAMER en CUNNING, blijkt het hyperkeratotische papilloom niet identiek te zijn met de pachydermia diffusa. De pachydermia diffusa, door VIRCHOW beschreven als een verdikking van epitheel met een wat ruw oppervlak, komt in het beginstadium voor op het achterste gedeelte van de stembanden en op



de achterwand van de larynx. Na verloop van tijd kan de afwijking zich verder over de stembanden in de richting van de sinus MORGAGNI en naar het subglottische gebied uitbreiden. CUNNING daarentegen vermeldt, dat het hyperkeratotische papilloom overal in de larynx, in de sinus piriformis en aan de basis van de epiglottis kan voorkomen. Meestal zou de afwijking op het voorste of middelste gedeelte van de stembanden gevonden worden. CUNNING beschouwt het hyperkeratotische papilloom als een praecarcinoom. Aan de pachydermia diffusa kan dit praedicaat niet gegeven worden (DENKER en KAHLER, ST. CLAIR THOMSON en NEGUS).

De verwarring, die ontstaan is, doordat het papilloom tot de pachydermie werd gerekend, bestaat heden ten dage dus nog. Het papilloom wordt wel niet gerekend tot de pachydermie, maar in één groep ondergebracht met een afwijking, die een zekere gelijkenis met de pachydermie vertoont, namelijk het hyperkeratotische papilloom. Wanneer er in publicaties over maligne degeneratie van larynxpapillomen wordt geschreven, is het van belang na te gaan, wat eigenlijk onder „papilloom” werd verstaan. Het hyperkeratotische papilloom dient niet in één groep met het multiple en solitaire papilloom te worden genoemd. Beide afwijkingen tonen weliswaar een woekering van epitheel en een wisselende mate van verhoorning, maar de typische boomstructuur vindt men bij het hyperkeratotische papilloom niet. Ook het klinische beeld toont verschillpunten. De neiging tot recidief wordt niet voor het hyperkeratotische papilloom beschreven. Evenmin vindt men die sterke groeikracht, die het merendeel der multiple papillomen eigen is. De neiging tot maligne ontaarding kwam reeds ter sprake en is van een andere grootte-orde, zoals ook blijkt uit de gegevens, die CUNNING verstrekt.

DE SANSON en AMARANTE beschrijven enkele gevallen, door hen papillomatose genoemd, waarbij maligne degeneratie optrad en geven als hun mening te kennen, dat papillomatose als een overgangsvorm naar carcinoom is op te vatten. Een histologische beschrijving wordt van de gevallen niet gegeven. Hun uitspraak doet vermoeden, dat men hier niet met papillomen, maar met andere afwijkingen te maken heeft.

Een tweede voorwaarde, waaraan voldaan moet worden bij de diagnose maligne degeneratie van een larynxpapilloom, is een voldoende lange observatietijd. Voor het met zekerheid stellen van de diagnose dient immers uitgesloten te worden:

- a. dat de afwijking van het begin af aan een carcinoom geweest is en
- b. dat naast het papilloom niet tegelijkertijd een carcinoom op een nabijgelegen plaats voorkwam.

DEELMAN besprak een patient, bij wie een laryngofissuur werd verricht voor het verwijderen van een tumor onder de rechter stemband (BURGER). Een proefexcisie werd te voren niet genomen, omdat dit met het oog op de localisatie en de sterke doorbloeding van de tumor te gevaarlijk leek. In het operatiepraeparaat bevonden zich een knikkergrote, papillomateuze tumor en een kleine, scherp omschreven tumor nauwelijks 1 mm boven het oppervlak verheven. Bij het microscopische onderzoek bleek de grote tumor een papilloom en de kleine tumor een carcinoom te zijn. Het gebied tussen de beide tumoren was normaal. Bij toeval werd hier dus het carcinoom mede met het papilloom verwijderd.

De derde voorwaarde waaraan voldaan dient te worden, wanneer de diagnose maligne degeneratie wordt gesteld, is, dat er een voldoende aantal proefexcisies uit verschillende plaatsen van de tumor moet zijn genomen. Het beoordelen van de microscopische praeparaten brengt dikwijls moeilijkheden met zich mee. De weefselstukjes zijn meestal klein, en vaak ook beschadigd. Wanneer aan maligne ontaarding wordt gedacht, kan één enkele proefexcisie, vooral wanneer deze is genomen uit het oppervlakkige deel van de tumor, vaak geen uitsluitsel geven. Door velen wordt immers aangegeven, dat de eerste tekenen van infiltratieve groei aan de basis van het papilloom zijn te vinden. Een oppervlakkig genomen proefexcisie kan dus een misleidende indruk geven. Belangrijk is, dat de basaalmembraan niet door de epitheelcellen wordt doorbroken. Atypische kerndelingen, onregelmatige kleuring en afwijkingen in grootte en vorm van de epitheelcellen kunnen voorkomen, zonder dat van infiltratieve groei sprake is. Deze intraepitheliale veranderingen, zonder de voor carcinoom kenmerkende vaatingroei en infiltrerende dieptegroei, worden vaak aangeduid met „praecarcinoom”. Het ware beter om in zo’n geval te spreken van „veranderingen, verdacht voor carcinoom”. De naam praecarcinoom suggereert, dat men te maken heeft met het voorstadium van carcinoom en dat de weefselveranderingen progressief zijn. Het is echter op een bepaald ogenblik dikwijls niet mogelijk te beoordelen of deze afwijking een duidelijk carcinoom zal worden, lange tijd stationnair zal blijven of eventueel zelfs terug zal gaan. Bij drie

van de beschreven patienten is dit verontrustende beeld te zien (H.M. 3, 11 en 18, resp. blz. 67, 65 en 66).

Ook ALTMANN, BASEK en STOUT beschreven papillomen met intraepitheliale veranderingen (zie hoofdst. VII, blz. 66).

Onder onze tien volwassen patienten met larynxpapilloom komt één geval voor (H.M. no. 8), waar zich een planocellulair carcinoom uit het papilloom ontwikkelde. Hier kan met zekerheid van maligne ontaarding worden gesproken:

1. door de lange duur van de ziekte, waarbij het microscopische onderzoek van de verwijderde papillomen gedurende vele jaren steeds de rustige beelden van een larynxpapilloom opleverde;
2. doordat na verloop van tijd het beeld onrustiger werd en tenslotte de diagnose carcinoom microscopisch werd gesteld, en
3. door het klinische beloop. De doorgroei van tumor van de larynx en trachea naar de oesophagus bewees het bestaan van infiltratieve groei.

Een vrouw van 48 jaar kwam in augustus 1937 voor het eerst onder behandeling. Zij was reeds drie jaar hees. De laatste dagen was patiente in toenemende mate benauwd geworden. Bij algemeen lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. De larynx was nagenoeg afgesloten door multiple papillomateuze tumoren. Een tracheotomie bleek noodzakelijk. In de loop van de volgende dagen werden in enkele zittingen een groot aantal kleine, rose tumoren uit de larynx verwijderd. De tumoren zaten vooral op de linker valse en ware stemband, maar ook aan de rechter zijde. Bij microscopisch onderzoek werd het beeld van een papilloom gevonden, dat een volkomen rustige indruk maakte. De epitheellaag toonde een scherpe begrenzing ten opzichte van het stroma. Op enkele plaatsen was een ontstekingsinfiltraat aanwezig. Na enige weken kon patiente gedecanuleerd worden en de kliniek verlaten. (afb. 4).

In januari 1941 kwam zij terug. Er bestonden weer klachten over benauwdheid. Na verwijdering van papillomen uit de larynx verbeterde de toestand snel.

In oktober 1941 kreeg patiente opnieuw moeilijkheden met de ademhaling. Dit herhaalde zich in oktober 1942 en maart 1944. De microscopische preparaten van de verwijderde papillomen toonden steeds een rustig beeld.

In augustus 1946 viel op, dat de papillomen zich tot aan de basis van de epiglottis en in het gebied onder de stembanden hadden uitgebreid. Pathologisch-anatomisch onderzoek wees uit, dat er geen tekenen van maligniteit bestonden.

In 1947 werden twee maal papillomen uit de larynx verwijderd. In april 1948 bestond er weer recidief. Besloten werd patiente met röntgenbestraling te behandelen. Op twee laterale halsvelden van  $8 \times 8$  cm kreeg patiente röntgendieptetherapie, dagelijks 200 r op één veld, in totaal 800 r op ieder veld. In augustus 1948 bleken er weer papillomen onder de voorste commissuur en op de linker stemband te zitten. De trachea was geheel vrij van papillomen.

Ook in september 1948 werden bij contrôle veel papillomen gezien. In overleg met de radioloog (Prof. KEYSER) werd besloten patiente nogmaals een dosis röntgenstralen toe te dienen. Op twee laterale halsvelden van  $8 \times 8$  cm werd aanvankelijk röntgendieptetherapie van 100 r op ieder veld gegeven, later 150 r per dag op één veld. Patiente kreeg

een totale huiddosis van 2100 r per veld. Tijdens de bestraling werden af en toe papillomen uit de larynx verwijderd. Recidief trad op in februari 1949. Opnieuw werd besloten patiënte met röntgenstralen te behandelen. Op een mediaan voorveld van  $5 \times 8$  cm (later  $4 \times 6$  cm) kreeg patiënte röntgendiëptetherapie met een totale huiddosis van 4500 r, dagelijks 150 r.

Deze derde serie bestralingen heeft niet kunnen verhinderen, dat er in september 1949 weer een sterke groei van papillomen ontstond. Op het linker arytaenoid werd een papilloom gezien. In het gebied boven de stembanden bevonden zich geen papillomen. In de streek onder de stembanden zaten er echter zeer vele, vooral aan de linker zijde, maar ook aan de vóór- en achterzijde van de larynx. Door middel van directe laryngoscopie werden de papillomen, evenals de vorige malen, verwijderd. In oktober en november 1949 trad ernstige benauwdheid op. Vele papillomen werden verwijderd, vooral uit het linker subglottische gebied. Er werd besloten de snel groeiende papillomen nogmaals met röntgenstralen te behandelen. Er werd van november 1949 tot januari 1950 op twee laterale halsvelden van  $8 \times 10$  cm een röntgendiëptetherapie van 150 r op één veld gegeven. In totaal kreeg patiënte een huiddosis van 2400 r per veld. Ook tijdens deze periode moesten enkele papillomen worden verwijderd. Na het beëindigen van de bestraling zag het subglottische slijmvlies er rustig uit. De controle van de larynx op 30 januari 1950 wees echter uit, dat er zich opnieuw papillomen in het gebied onder de stembanden hadden gevormd. De verwijderde papillomen hadden microscopisch tot nu toe steeds een goedaardige indruk gemaakt. In verband met het snelle recidiveren kwam patiënte vaker ter controle. De bevindingen van de patholoog-anatoom (Prof. vos) over de op 22 mei 1950 verwijderde papillomen luiden echter als volgt: „Hoewel er geen duidelijke atypie is in de coupes van de papillomateuze plaveiselepitheelwoekeringen van het larynx-slijmvlies (zeer weinig kerndelingen, geen abnormale verhooming, geen dieptegroei enz.), manen de lichte onrustigheid van het geheel en de begeleidende ontstekingsinfiltraten tot voorzichtigheid in de beoordeling en is controle dringend gewenst”.

De papillomen, die zes weken later microscopisch werden onderzocht, toonden aan, dat het beeld zich in ongunstige zin ontwikkelde. Het bericht van Prof. vos luidde: „Evenals bij het vorige onderzoek op 22 mei j.l. — en trouwens ook bij het onderzoek van 14 augustus 1946 — bleken de woekeringen géén duidelijke maligne kenmerken te hebben. De lange duur van deze afwijkingen wijst ook in deze richting. De nieuwvorming met begeleidende ontsteking is echter zo intensief, dat ik vrees, dat wij met een praecarcinomateuze toestand te doen hebben”.

De onrust in het beeld nam nog toe. Het microscopische onderzoek van 29 juli 1950 (Prof. vos) gaf hiervan blijk: „Evenals bij de vorige onderzoeken werden in de histologische coupes van de thans verwijderde papillaire woekeringen geen zeer duidelijk gekenmerkte atypieën aangetroffen, maar het aantal kerndelingen was deze keer zo groot, dat ik meer nog dan bij vorige malen aan beginnende maligniteit denk. De woekeringen van het plavei-epitheel lijken weliswaar oppervlakkig, maar lichte onregelmatigheden van de bouw van de cellen ervan en subepitheliale ontstekingsinfiltraten wijzen, op reeds bestaand, beginnend carcinoom”.

In oktober 1950 werd patiënte vanwege hevige benauwdheid in de kliniek opgenomen. Er werd tracheotomie verricht. Het tumorweefsel, dat toen uit de trachea werd verwijderd, gaf het beeld van een maligne tumor te zien. De patholoog-anatoom (Prof. vos) zond het volgende bericht: „Het  $\pm 1$  cm lange,  $\frac{1}{2}$  cm dikke weefselstukje bestaat vrijwel geheel uit velden van ten dele atypisch plaveiselepitheel, dat in principe nog een papillomateuze rangschikking vertoont, hoewel de scherpe begrenzing vervaagd is. Het is voornamelijk hier, dat het epitheel een duidelijke atypie vertoont met vermeerderde mitosen. Diagnose: carcinoma planocellulare laryngis”.

Patiënte werd op de afdeling voor interne geneeskunde (Prof. VAN BUCHEM) onderzocht. Metastasen werden niet gevonden. Contraindicaties voor operatie bestonden niet. Na een desbetreffend voorstel weigerde patiënte echter een laryngectomie te ondergaan.

Patiënte bleef onder poliklinische controle. In maart 1951 bleek, dat tumor uit de tracheotomie-opening groeide. Pathologisch-anatomisch onderzoek gaf ook hier: een planocellulair carcinoom. (afb. 5).

In april 1951 ontstond zo'n sterke dyspnoe, dat opname weer noodzakelijk was. Rondom de tracheotomie-opening bevond zich veel tumorweefsel. De trachea was ook grotendeels met tumor gevuld, hetgeen de ademnood van patiënte verklaarde. Toen door de bronchoscoop getracht werd een gedeelte van het weefsel te verwijderen, kwam er plotseling een hoeveelheid donkerbruin vocht, gevolgd door maaginhoud, te voorschijn. De tumor was naar de oesophagus doorgegroeid, zodat er een tracheo-oesophageale fistel was ontstaan. Patiënte werd zeer benauwd en succombeerde na enkele ogenblikken. Er werd geen obductie verricht.

De ziektegeschiedenis van 17 jaren van deze patiënte, die gedurende 14 jaar werd geobserveerd voor een larynxpapillomatose, laat dus zien hoe zich uit een benigne larynxpapilloom een planocellulair carcinoom ontwikkelde. Mede op grond van de beelden van de aanwezige microscopische praeparaten kan deze diagnose met zekerheid worden gesteld.

Terwijl in bovenstaande ziektegeschiedenis wel met zekerheid kan worden vastgesteld, dat hier inderdaad een larynxpapilloom maligne is gedegenerieerd, zijn er in de literatuur vele ziektegeschiedenissen te vinden, waarin in dit opzicht grote moeilijkheden worden onderzonden. Ook WILLIS wijst hierop.

Bij de meest geruchtmakende ziektegeschiedenis van een larynx-patiënt uit de wereldliteratuur wordt ook de diagnose papilloom genoemd. Het betreft de zeer tragische Keizer FRIEDRICH III. De korte duur van zijn ziekte, 17 maanden, doet echter sterk vermoeden, dat hier van het begin af aan een carcinoom heeft bestaan en dat het geen maligne degeneratie van een papilloom betreft.

De ziektegeschiedenis van Keizer FRIEDRICH III geeft een klassiek voorbeeld van de moeilijkheden, welke zich zo dikwijls voordoen bij de diagnose van een tumor van de larynx. Een bespreking ervan geschiedt ook naar aanleiding van de monografie van SCOTT STEVENSON. De zo zeer becristiseerde handelwijze van MACKENZIE, de bekendste Engelse laryngoloog van zijn tijd, wordt hierin zonder twijfel in een veel gunstiger licht gesteld.

De kroonprins, een krachtig gebouwde man van 55 jaar, klaagde in januari 1887 over een lichte, aanhoudende heesheid. Door GERHARDT

werd een bleekrood knobbeltje op de linker stemband gezien. De vaste consistentie van de tumor maakte het onmogelijk deze met een lis te verwijderen. Eén behandeling met galvanocaustiek bracht de tumor niet tot verdwijnen. GERHARDT paste toen op negen achtereenvolgende dagen galvanocauterisatie toe! De oppervlakte van het gecauteriseerde gebied genas echter niet en dit deed bij GERHARDT het vermoeden op carcinoom rijzen. Toen de heesheid toenam, de tumor groter werd en de linker stemband minder beweeglijkheid toonde, stelde GERHARDT aan de lijfarts WEGNER voor om de Berlijnse chirurg VON BERGMANN in consult te roepen. Aangewezen op de gegevens, die GERHARDT hem verstrekke, raadde VON BERGMANN aan de tumor door middel van een laryngofissuur te verwijderen. De operatie zou zeker zonder voorafgaande proefexcisie zijn verricht wanneer WEGNER niet had voorgesteld om naar de mening van MACKENZIE te vragen. Vóór de komst van deze Engelse laryngoloog spraken andere Duitse artsen, zoals SCHRADER, VON LAUER en TOBOLD, zich unaniem voor de diagnose carcinoom uit. Ook aanvaardden zij de voorgestelde therapie.

MACKENZIE meende waarschijnlijk met een papilloom te doen te hebben en stelde voor een proefexcisie te nemen. De voorgenomen operatie moest hierdoor worden uitgesteld. VIRCHOW berichtte weliswaar, dat er geen tekenen van maligniteit in de proefexcisie waren te zien, maar verzocht toch nog een weefselstukje weg te nemen, omdat het ontvangen praeparaat klein was en het stellen van een zekere diagnose niet toeliet. In een tweede proefexcisie, die ongeveer twee weken later werd genomen, vond VIRCHOW geen maligne kenmerken. Hij stelde de diagnose pachydermia verrucosa. De behandeling, die conservatief zou blijven, werd nu aan MACKENZIE overgelaten. Tijdens een verblijf op het eiland Wight werd een derde proefexcisie ter beoordeling naar VIRCHOW gezonden. Deze meldde, dat de tumor oppervlakkig was getroffen en dat hij geen maligniteit kon vaststellen. Tijdens het verblijf in San Remo verergerde de toestand snel: De tumor breidde zich in de linker helft van de larynx uit en ook onder de rechter stemband werd een kleine verhevenheid gezien. MACKENZIE zei, dat de tumoren niet op de vorige geleken en „had in fact a distinctly malignant look”. De kroonprins wees een voorgestelde larynx-exstirpatie van de hand. De toestand van de larynx verbeterde in de volgende weken iets, maar af en toe expectoreerde de patient een stukje



weefsel. VIRCHOW vond hierin een necrotisch gedeelte van het larynx-slijmvlies. Carcinoom werd niet genoemd. Ongeveer een maand later was de kroonprins zo dyspnoïsch, dat een tracheotomie moest worden verricht. Weer een maand later gaf de patient sanguinolent sputum op (Enkele dagen na dit voorval stierf Keizer WILHELM I en werd de kroonprins tot Keizer FRIEDRICH III uitgeroepen). KUSSMAUL en WALDEYER vonden in de sputa aanwijzingen voor het bestaan van een diepgelegen destructief proces. VIRCHOW vond geen zekere aanwijzingen voor carcinoom.

Een tijdlang voelde de keizer zich nog goed, wel kwamen er af en toe stukjes kraakbeen naar buiten. Het einde van de ziekte naderde echter snel: De 8ste juni 1888 bleek, dat er een oesophago-tracheale fistel was ontstaan. Voeding moest door een sonde geschieden. De 14de juni werd een bronchopneumonie gediagnosticeerd en de volgende dag overleed Keizer FRIEDRICH III. De sectie werd door VIRCHOW en WALDEYER verricht. Vrijwel de gehele larynx bleek vernietigd te zijn en de regionale lymphklieren bevatten tumor.

Deze tragische ziektegeschiedenis is zeer bekend geworden in de medische literatuur. Vele vooraanstaande Duitse artsen waren er bij betrokken. De hoofdfiguur, die ook een slachtoffer kan worden genoemd in dit drama, is SIR MORELL MACKENZIE. Men heeft MACKENZIE verweten, dat hij de aard van de afwijking had miskend. Volgens anderen zou hij de diagnose met opzet hebben verzwegen om het de kroonprins mogelijk te maken de troon te bestijgen. (Een huiswet van het huis Hohenzollern zou namelijk een paragraaf bevatten met de bepaling, dat wanneer een kroonprins aan een ongeneeslijke kwaal leed, deze van het bestijgen van de troon werd uitgesloten. Later is gebleken, dat deze paragraaf niet bestaat).

Toen MACKENZIE de larynx onderzocht, moet het beeld wel grondig zijn bedorven door de steeds herhaalde galvanocauterisaties van GERHARDT. Middelen, die heden bij het onderzoek ten dienste staan zoals directe laryngoscopie, röntgenonderzoek en het verrichten van serologische reacties, stonden in 1887, het jaar waarin de ziekte begon, nog niet ter beschikking. Het lijkt onbegrijpelijk, dat, toen een voor die tijd zeer ingrijpende operatie werd voorgesteld, er niet aan is gedacht een proefexcisie te verrichten. De komst van MACKENZIE bracht dan ook een ommekeer.

In de memoires van G. VON BERGMANN, een zoon van Prof. E. VON BERGMANN, wordt ook aandacht geschonken aan de ziektegeschiedenis van Keizer FRIEDRICH III (KINDLER). Er wordt echter in het geheel geen melding gemaakt van de proefexcisies, die door MACKENZIE werden genomen. Het besluit van MACKENZIE om de kroonprins conservatief te behandelen komt zo in een verkeerd daglicht te staan.

De proefexcisies gaven het histologische beeld te zien van een pachydermia verrucosa (VIRCHOW). VIRCHOW voegde aan zijn beoordeling toe: „Ob ein solches Urteil in Bezug auf die gesammte Erkrankung berechtigt wäre, lässt sich aus den beiden extirpierten Stücken mit Sicherheit nicht ersehen”. Hoewel VIRCHOW er terecht van afzag een mening over het totale beeld te geven, kan men zich bij het lezen van zijn beoordelingen en commentaren hierop niet aan de indruk onttrekken, dat hij het bestaan van een carcinoom onwaarschijnlijk achtte. Hij schreef: „Ich will jedoch noch ausdrücklich hinzufügen, dass, obwohl ich mich noch in der letzten Zeit bemüht habe in den verschiedenen Sammlungen, die mir zugänglich waren, die Praeparate von Larynxkrebs zu mustern, mir keine vorgekommen sind, welche ganz unabhängige Warzenbildung neben Krebs gezeigt hätten”.

Het is niet waarschijnlijk, dat MACKENZIE, ook nadat hem de verklaring van VIRCHOW bekend was, de mogelijkheid van het bestaan van een carcinoom geheel heeft uitgesloten. In 1887 schreef hij: „The general idea is, that I am of opinion that the disease from which His Imperial Highness is suffering is not cancer; the view on the other hand, which I have consistently maintained is, that there never has been any proof of the existance of cancer”.

MACKENZIE ging in zijn boek „The Fatal Illness of Frederick the Noble” niet zonder meer aan de therapie van GERHARDT voorbij: „If the growth was benign in the first instance there is, in my opinion, only too much reason to think that GERHARDT's burnings must be held answerable for its subsequent transformation into cancer; if it was malignant from the first, the disease was undoubtedly aggravated by the treatment”. Deze passage vormde voor SEMON een aanleiding om een enquête in te stellen. Beoogd werd na te gaan in hoeveel gevallen een spontane maligne degeneratie bij een goedaardige larynxtumor was opgemerkt en in hoeverre dit kon worden geweten aan een chirurgische ingreep (of serie van ingrepen). Aan deze enquête werk-



ten keelartsen mede van de gehele wereld. Van de 10797 verzamelde benigne larynxtumoren kon slechts in 5 gevallen met zekerheid een maligne degeneratie worden aangenomen. De beide vragen moesten dus ontkennend worden beantwoord.

Door de Duitse pers werd geïnsinueerd, dat MACKENZIE verantwoordelijk zou zijn voor de dood van de keizer, omdat hij de ware aard van de afwijking niet tijdig doorzag. De gevolgen van een eventuele operatieve ingreep werden anderzijds door de Duitse artsen stellig gekleineerd. Zou de operatie, die VON BERGMANN voorstelde, hebben plaats gehad, dan waren de overlevingskansen van de patient niet groot geweest. SCOTT STEVENSON, de biograaf van MACKENZIE, maakt deze overweging aanvaardbaar door een statistiek van EUGEN HAHN (1885) over larynxoperaties. Hierin worden 10 gevallen van partiële resectie genoemd. In 3 van deze gevallen werd geopereerd, terwijl er geen carcinoom bestond. Van de 7 overige gevallen stierf één patient direct na operatie en overleden er 3 na enkele maanden door het optreden van recidief. In de 3 resterende gevallen betrof het recente ingrepen. In 1878 had PAUL VON BRUNS reeds een verslag uitgebracht over 19 laryngofissuren. Slechts 2 patienten leefden langer dan een jaar.

SCOTT STEVENSON vermeldt verder, dat VON BERGMANN 4 totale larynxexstirpaties had verricht. Bij 3 patienten had dit vrijwel onmiddellijk na de operatie de dood tot gevolg. Bij de vierde patient was de ingreep zes weken geleden verricht. Bij 7 patienten had VON BERGMANN een laryngofissuur uitgevoerd. In géén van de gevallen betrof het carcinoom.

SCHLEICH beschrijft in zijn memoires de gebeurtenissen in de operatiekamer, toen VON BERGMANN een larynxexstirpatie wilde uitvoeren. VON BERGMANN richtte zich vóór het begin van de operatie tot de studenten met de woorden: „Meine Herren! Ich habe die Ehre, Ihnen einen Kranken vorzustellen, bei dem die Sachlage genau dieselbe ist wie bei unserer bedauernswerterweise in unsachgemäßen Händen befindlichen Majestät, dem Kaiser FRIEDRICH. Alles ist hier genau, nur besser, untersucht, mein Kollege FRÄNKEL hat laryngoskopisch mit mir zusammen die Diagnose gestellt, das exzidierte Stück hat sich unter dem Mikroskop zweifelsohne als Karzinom erwiesen. Wir werden jetzt die Operation ausführen, welche allein geeignet gewesen wäre, auch S. Majestät dem Kaiser Thron und Leben zu

erhalten, die Herausnahme des kranken, eventuell des ganzen Kehlkopfes! Es ist eine Art historischen Aktes, nämlich der Rechtfertigung der deutschen Wissenschaft, welche ich Ihnen hier zu demonstrieren Gelegenheit habe. So Gott will nimmt alles den Lauf, wie ich es mit heissem Herzen S. Majestät zu leisten den Wunsch gehegt habe. Aber die Königliche Staatsregierung, fuszend auf der Verblindung eines ausländischen Arztes, ist mir in den Arm gefallen. Wir schreiten zur Operation!"

SCHLEICH beschrijft dan het verloop van de operatie. De afwijking bleek niet beperkt te zijn tot een klein gebied achter de beide stembanden, zoals VON BERGMANN en FRÄNKEL hadden gediagnosticeerd, maar breidde zich ver in de omgeving uit. Na anderhalf uur richtte VON BERGMANN zich op: „Meine Herren! Wir haben uns geirrt. Es ist gar kein Karzinom. Es ist eine diffuse Tuberkulose des Kehlkopfes. Ich breche die Operation ab!" Na twee uur was de patient dood. SCHLEICH kon de gedachte niet van zich afzetten, dat iets dergelijks ook had kunnen gebeuren tijdens de operatie, die VON BERGMANN bij keizer FRIEDRICH had willen uitvoeren.

Het was geen gemakkelijke en evenmin een dankbare taak, die MACKENZIE op zich had genomen. Rondom het ziektegeval vormde zich al spoedig een sfeer, waarin de spanningen niet alleen door verschillen in medisch inzicht, maar ook door factoren van persoonlijke, politieke en nationalistische aard werden bepaald. De ziekte van de kroonprins werd niet alleen in de medische literatuur, maar ook in de verschillende dagbladen besproken. De discussietoon werd hoe langer hoe heviger en weldra was er sprake van een felle strijd, waarbij de medische ethiek niet meer in acht werd genomen.

Toen MACKENZIE na de dood van de keizer in Londen terugkeerde, bleek dat vele vrienden zich van hem hadden afgekeerd. Onder hen bevond zich SEMON, een laryngoloog, die zeer veel aan MACKENZIE had te danken en nota bene zijn oud-leerling was. SEMON kwam als Duits arts in 1875 naar Londen. MACKENZIE nam hem in de staf van zijn ziekenhuis op. Ook stelde hij SEMON voor zijn handboek „Diseases of the Throat and Nose" in het Duits te vertalen. SEMON heeft niet alleen alle steun en hulp aan MACKENZIE onthouden, hij koos zelfs openlijk partij voor de meningen, die in de op VON BISMARCK georiënteerde pers tegen MACKENZIE werden gepubliceerd. De uitgave

van „The Fatal Illness of Frederick the Noble” heeft de verhouding tot de Engelse collegae geen goed gedaan. MACKENZIE wilde zich in deze verhandeling tegen de vele aantijgingen, vooral van Duitse zijde op hem gericht, verdedigen. Hij is er niet in geslaagd dit op een rustige, bespiegelende wijze te doen.

## HOOFDSTUK VI

### Therapie

Voor larynxpapillomen is in alle gevallen behandeling noodzakelijk. Wanneer de papillomen multiple voorkomen, vormt afsluiting van de luchtweg steeds een dreigend gevaar. Bij een solitair papilloom maakt de dysphonie therapie en contrôle zeer wenselijk.

Er zijn veel therapeutische methoden toegepast, men kan onderscheiden:

- a. een chirurgische therapie;
- b. medicamenteuze behandeling en behandeling met chemocaustica;
- c. electro-coagulatie en fulguratie;
- d. stralenterapie;
- e. hormonale behandeling en
- f. behandeling met antibiotica.

#### *De chirurgische therapie*

Deze is te verdelen in „grote” en „kleine” chirurgische ingrepen. Onder grote ingrepen verstaat men de laryngofissuur, laryngostomie, thyreotomie en tracheotomie. Daarnaast staat de methode om langs endolaryngeale weg de tumoren te verwijderen door middel van directe laryngoscopie, eventueel gecombineerd met tracheotomie.

Een statistiek over de endolaryngeale behandeling kan men bij VON BRUNS vinden. Hij behandelde tot 1879 40 gevallen:

TABEL 4

genezen . . . . .	17 gevallen
exitus . . . . .	0 gevallen
niet genezen . . . . .	23 gevallen

VON BRUNS paste voor het eerst laryngotomie bij larynxpapillomatose toe. Hiertoe zullen de slechte resultaten van de endolaryngeale methode hebben bijgedragen, maar ook zeker het feit, dat in die tijd de belangstelling werd gericht op de larynxchirurgie. (BILLROTH voerde in 1873 de eerste laryngectomie uit voor het verwijderen van een carcinoom).

Door de larynx van buiten te openen, kreeg men een goed overzicht van het larynxslimvlies. Het bleek echter al spoedig, dat ook aan deze ingrepen grote nadelen waren verbonden. In de eerste plaats kon

men het recidiveren van de papillomen niet voorkomen en het was dus noodzakelijk verschillende malen te opereren. In de tweede plaats zag men, dat zich later door littekenvorming of door kraakbeen-necrose een stenose van de larynx ontwikkelde. Het gevolg was, dat deze patienten gedurende hun verdere leven een tracheacanule moesten blijven dragen. Bij geringere beschadiging trad er een functiestoornis op, omdat de stembanden in een ongunstige positie tegenover elkaar kwamen te staan. Het aantal gevallen met letale afloop was ook aanzienlijk groot. De statistieken van VON BRUNS (tabel 5) en ROSENBERG (tabel 6) (1895) geven hiervan een beeld.

Thyreotomie uitgevoerd bij 21 kinderen:

TABEL 5

geheel genezen . . . . .	4
twijfelachtig genezen of genezen met aphonie . . . . .	4
exitus . . . . .	3
recidief . . . . .	10

Laryngofissuur bij 88 kinderen:

TABEL 6

geheel genezen . . . . .	32
exitus . . . . .	18
recidief . . . . .	37
spontaan genezen . . . . .	1

ROSENBERG vermeldt een geval, waar 17 maal een laryngofissuur werd verricht. Er is één geval bekend, waar een larynxexstirpatie bij een kind werd uitgevoerd (WARD).

SCHMIDT voegt nog 12 gevallen van thyreotomie toe, die door VON GLUCK bij kinderen werden uitgevoerd: Vier kinderen overleefden de ingreep langere tijd.

De ongunstige resultaten van de „grote” chirurgie hebben samen met de ontwikkeling van de directe laryngoscopie er toe geleid, dat de larynxpapillomatose weer langs endolaryngeale weg werd behandeld.

Slechts enkele schrijvers, zoals AUBIN, DESPONS (1948) en DE GRAAF WOODMAN (1955) maken nog gebruik van de laryngotomie. DE GRAAF WOODMAN motiveert de ingreep door te zeggen, dat herhaald verwijderen van de tumoren langs endolaryngeale weg uiteindelijk de vorming van een „web” en stenose van de glottis ten gevolge heeft. De gegevens uit de moderne literatuur kunnen deze

bewering niet staven, zoals uit de verdere bespreking in dit hoofdstuk zal blijken.

Ook de laryngostomie wordt tegenwoordig nog wel uitgevoerd. Tegen het einde van de 19de eeuw werd deze methode reeds voor de behandeling van larynxpapillomatose toegepast (CHIARI). De larynx en eventueel ook de bovenste trachearingen worden mediaan gespleten en de huid wordt aan het larynx- en tracheaslijmvlies gehecht. Recidieven in het subglottische gebied kunnen gemakkelijk worden verwijderd, omdat men een ruime inblik in de larynx behoudt. Dit is een voordeel vergeleken bij de laryngofissuur.

De tracheotomie heeft steeds een belangrijke plaats in de therapie ingenomen. Een tracheotomie werd verricht als inleiding voor een laryngofissuur of thyreotomie.

In vroeger tijden werd de tracheotomie alleen uitgevoerd bij asphyctische kinderen. De patienten bleven dan soms jarenlang canule-dragers. Bij sommige van deze patienten zag men de papillomen op den duur spontaan verdwijnen (BROWN, VON BRUNS, CONPILLE, ELIASBERG, GAREL, HODGKINSON, LORMANN, MACKENZIE, MAJOR, MASSEI, PATTERSON, ROSENBERG). Dit vormde de aanleiding om de tracheotomie als een curatieve methode te zien en deze uit te voeren bij patienten, die niet asphyctisch waren. Ook de behandeling van larynxtuberculose heeft er toe bijgedragen dit standpunt in te nemen: Men zag deze ziekte verbeteren, wanneer men door een tracheotomie „rust” aan de larynx gaf.

ROSENBERG geeft in een statistiek de resultaten weer van de tracheotomie, die hij bij 34 kinderen verrichtte (1896):

TABEL 7

Genezen . . . . .	5 gevallen
Exitus . . . . .	11 gevallen
Spontaan verdwijnen . . .	3 gevallen
Recidieven . . . . .	15 gevallen

Grote statistieken over de behandeling van larynxpapillomatose zijn niet in de literatuur te vinden. Dit is niet alleen te verklaren door het zeldzame vóórkomen van de ziekte, maar ook omdat na  $\pm$  1896 de behandeling zich in verschillende richtingen heeft ontwikkeld. Men gebruikte in één kliniek vaak verschillende methoden van behandelingen naast elkaar.

De letale afloop in de 11 gevallen van ROSENBERG waren te wijten

aan pneumonieën, longabscessen en bloedingen. Door de antibiotica is de prognose natuurlijk zeer verbeterd.

ZALIN (1948), WARDEN (1950), GORELL (1952) en AMARANTE (1953) gebruiken de tracheotomie nog steeds als een op zichzelf staande, curatieve methode. Anderen gebruiken de tracheotomie om een rustige periode in de ziekte of om de puberteit af te wachten. („The completion of therapy must wait for the arrival of puberty”, SPIRA). Echter blijkt in de praktijk, dat wanneer in deze periode van afwachten geen papillomen worden verwijderd, de kans bestaat, dat de tumoren zich tot onder het niveau van de tracheotomie-opening uitbreiden en de luchtweg volledig afsluiten. Dergelijke gevallen, die de dood ten gevolge hadden, werden door HITZ, GORELL en BUCK beschreven. Hieruit blijkt dus, dat de tumoren, nadat een tracheotomie werd verricht, nog bleven doorgroeien.

BALLENGER en ook BROYLES voeren de tracheotomie bij elke patient uit, maar blijven de larynx nadien controleren en verwijderen de papillomen, wanneer deze zich te sterk uitbreiden. De tracheotomie wordt hier niet zo zeer als een therapeutische ingreep, maar als een veiligheidsmaatregel gezien en heeft zeker een voordeel, wanneer een lange klinische observatie niet mogelijk is.

In veel gevallen werd opgemerkt, dat larynxpapillomen niet verdwenen, ook al droegen de patienten jarenlang een tracheacanule (NEW, CROWE). HARMON SMITH en BROCA en ROLAND zijn van mening, dat tracheotomie alléén geen genezing brengt. Deze ervaringen leidden er weer toe, dat na de ontwikkeling van de endoscopische methode een tracheotomie alleen in geval van dreigende asphyxie werd verricht (MCKINNEY, FOSTER, 1937). Tot het innemen van dit standpunt kwam men ook, omdat het langdurige dragen van een tracheacanule tot een stenose van de larynx kon leiden en de larynx vaak (door inactiviteitsatrofie) in groei achter bleef.

KIRSTEIN (1895) heeft de directe laryngoscopie tot ontwikkeling gebracht. ROSENBERG en SHAMBAUGH gebruikten een metalen lis om de papillomen met behulp van de directe laryngoscoop te verwijderen. Het operatiegebied zou beter te overzien zijn dan bij het gebruik van een tang. Het was echter een groot nadeel, dat de papillomen gemakkelijk geaspireerd konden worden. Men geeft nu dan ook de voorkeur aan het gebruik van lepelvormige forceps, die de tumoren na verwijdering ook vast kunnen houden.

De directe laryngoscopie is een kleine ingreep, die met locale anaesthesie zonder bezwaar verschillende malen kan worden uitgevoerd; dit is een belangrijk voordeel. De gehele larynx is goed te overzien en het verwijderen der papillomen veroorzaakt weinig of geen schade. Andere manipulaties, zoals aanstippen met medicamenten of cauteriseren van het wondvlak, kunnen gemakkelijk worden uitgevoerd. De methode heeft dan ook veel aanhangers gevonden (BECKER, BRADBURN, COATES, CUNNING, HOLINGER, JACKSON, NIEUWENHUYSE, PUTNEY en STRUPLER).

In zeer veel gevallen is het niet nodig een tracheotomie te doen. Het verdient aanbeveling deze ingreep alleen dan te verrichten, wanneer de papillomen zo snel, hardnekkig en uitgebreid recidiveren, dat er gevaar voor asphyxie bestaat. Bij asphyxie kan zelfs nog vaak het uitruimen van de larynx een tracheotomie overbodig maken. Eventueel kan een bronchoscopie-buis langs de papillomen worden ingebracht; bij het voorzichtig terugtrekken worden de tumoren dan successievelijk verwijderd.

De tegenstanders van de endolaryngeale methode voeren aan, dat de larynx door de verwijdering van de tumoren met forceps wordt beschadigd (FOSTER). Slijmvlieslaesies kunnen worden vermeden, wanneer het papilloom even boven het oppervlak van het slijmvlies wordt afgeknepen. Belangrijk is, dat in één zitting slechts één zijde wordt behandeld. Men voorkomt dan een dubbelzijdige laesie, zodat de stembanden met elkaar vergroeien en er een „web” wordt gevormd.

HOLT meent, dat de papillomen sneller recidiveren en de ziekte langduriger is, wanneer de papillomen herhaaldelijk worden verwijderd. Dit is slechts een indruk; het is moeilijk dit te bewijzen. De larynxpapillomatose kan een zeer wisselvallig beeld geven en men is niet in de gelegenheid veel gevallen met elkaar te vergelijken. Het is natuurlijk steeds noodzakelijk het slijmvlies zo min mogelijk te laederen. Het veroorzaken van entmetastasen moet zo veel mogelijk worden vermeden.

In elk geval kan gezegd worden, dat er geen therapie bestaat, die met zekerheid een genezing kan bewerkstelligen. De nadelige gevolgen aan andere behandelwijzen verbonden zijn dikwijls groter, zoals reeds voor de grote chirurgische ingrepen werd beschreven en zoals nog uit het navolgende zal blijken.

Het veelvuldig verwijderen van de papillomen door directe laryn-



goscopie (het zogenaamde „plukken”) kon evenmin het optreden van recidief voorkomen. De duur van de behandeling wordt meestal aangegeven in perioden, die liggen tussen een tijdsduur van enkele maanden tot enkele jaren. Er zijn gevallen bekend, waar een bijzonder groot aantal behandelingen nodig was, alvorens de papillomen voor goed verdwenen. HOLINGER beschreef een patient, bij wie 136 maal papillomen werden geplukt in een tijdsverloop van 4 jaar (zie ook hoofdstuk: VII, blz. 67).

Men heeft getracht betere resultaten te bereiken door het „plukken” van de papillomen te laten volgen door cauterisatie van het wondvlak of het appliceren van medicamenten. Een behandeling met hormonen, antibiotica of röntgenstralen wordt soms met de chirurgische therapie gecombineerd.

Voor de locale behandeling gebruikte men aanvankelijk melkzuur (VON SCHÄFFER). Dit had evenwel geen sterke affiniteit voor eiwit en vloeide uit. Het werd met succes bij tuberculose van de neus of larynx gebruikt, waar men had opgemerkt, dat het zieke weefsel eerder werd vernietigd dan het gezonde. De papillomen werden niet door melkzuur beïnvloed: Het epitheel van de tumoren was weerstandskrachtiger dan het larynxslijmvlies.

KATZ gebruikte een chemocausticum met snellere en intensievere dieptewerking, namelijk het trichloorazijnzuur, dat ook bij de behandeling van larynxtuberculose bekendheid had gekregen. Zinkchloride en chroomzuur (BAUMGARTEN) werden aangewend en zelfs werd gebruik gemaakt van roodrokend salpeterzuur (WITTMACK, DAHMANN, RUNGE). Dit laatste middel, dat een grote affiniteit voor eiwit heeft en daarom ook voor het verwijderen van huidwratten werd gebruikt, moest met grote omzichtigheid op de papillomen worden aangebracht. De dampen van het etsmiddel moesten worden afgezogen, omdat ze het slijmvlies konden beschadigen.

De genoemde chemocaustica konden het recidiveren van de papillomen niet verhinderen en hadden bovendien grote nadelen. De sterke dieptewerking veroorzaakte schade aan het onderliggende weefsel, zodat er littekens en stenose van de larynx ontstonden. Ook moest steeds worden gewaakt voor het optreden van oedeem.

Middelen, die deze nadelige eigenschappen misten, waren absolute alcohol (DELAVAN), alcoholische oplossing van salicylzuur (GRANT),

mercurinitraat (LYNCH) en formaline (BRONNER). Er werden enkele gevallen gepubliceerd, waar deze middelen een gunstige invloed zouden hebben gehad, maar van een blijvende genezing kon na verloop van enige tijd niet worden gesproken.

SHURLEY gebruikte een tinctuur van thuja occidentalis en gaf deze per os en ook lokaal. In de literatuur zijn weinig gegevens over deze therapie te vinden. Andere geneesmiddelen, die per os of per injectie werden gegeven zijn arsenicum- en bismuthpraeparaten (KÖRNER en KOELRENTTER), joodkalium, magnesiumoxyde en colchicine. Colchicine heeft een cytotoxische werking. Bij de behandeling van larynxpapillomen zag men wel een tijdelijke teruggang van de tumoren, maar na langere tijd trad er toch weer recidief op.

Magnesiumoxyde per os werd door CLAOUÉ gebruikt naar aanleiding van het succes, dat dierenartsen met dit middel behaalden bij de behandeling van papillomen, die in de mondholte van honden voorkomen. FRECH zag goede resultaten bij de behandeling van huidwratten. DORTU, MASINI en LETO zagen een gunstige invloed bij larynxpapillomatose. De dosering was 4—8 gram d.d. gegeven gedurende enkele maanden.

KATZ gaf het middel aan zijn patienten, bij wie hij tevens door directe laryngoscopie de papillomen verwijderde. Gedurende 3—4 maanden gaf hij 4—8 gram d.d. in stijgende doses. Na een periode van 1 à 2 weken rust, stelde hij opnieuw een therapie in over 3—4 maanden met lagere doseringen. Met deze methode verkreeg KATZ goede resultaten.

Podophylline is een middel van recentere datum. De uit rhizoma podophyllii bereide stof is een laxans, maar wordt weinig als zodanig gebruikt. De stof heeft dan ook een cytotoxische werking en werd gebruikt voor de behandeling van condylomata acuminata (GOODMAN en GILMAN). HOLLINGSWORTH zag histologisch en klinisch een overeenkomst met het larynxpapilloom en behandelde zijn patienten met podophylline. Hij gebruikte een 10—15 % podophylline-oplossing in 95 % alcohol en stipte hiermede de papillomen aan. De behandeling geschiedde enkele malen per week gedurende 1—2 maanden. Bij 5 gevallen, die alle tevoren zonder succes waren behandeld, zag HOLLINGSWORTH een duidelijke regressie of een totaal verdwijnen van de papillomen. Zo vaak als nodig was, werden de papillomen gedurende de behandeling chirurgisch verwijderd. KOHLMOOS en MCNAUGHT meld-

den ook enkele goede resultaten van podophylline. DEL VILLAR c.s. gebruikten een 25 % oplossing van podophylline in glycerine en hadden goede resultaten bij 7 van de 9 patienten. De tijd van observatie na de therapie bedroeg echter slechts twee maanden. JAKOBI gebruikte als oplosmiddel triaethyleenglucol, waaraan broomsalicylzuur isopropylamid en hyaluronidase was toegevoegd. De papillomen werden dagelijks in het indirecte beeld twee maal gedurende 8—12 dagen gepenseeld. JAKOBI heeft het middel 60 maal toegepast. In de gevallen, waar JAKOBI geen blijvende resultaten zag, was het toch bij de hardnekkige gevallen voldoende, schrijft hij, twee maal per jaar een kuur van 8—10 dagen te doen om de recidieven aanzienlijk te beperken. Verdere gegevens over de patienten verstrekt JAKOBI niet. Een follow-up ontbreekt, maar JAKOBI is in zijn artikel zeer tevreden over de bereikte resultaten en noemt podophylline „het middel der keuze”. Nadelige gevolgen van de therapie zag JAKOBI niet.

De bevindingen van HOLINGER bij twee patienten, die hij met podophylline behandelde, zijn in dit verband interessant: Er trad een sterke groei van papillomen op en zelfs een uitbreiding naar de trachea.

VAN GILSE beschreef drie patienten, bij wie podophylline geen effect had. SCHIERBEEK deed mededeling van een voorlopig gunstig resultaat bij een patient, die in de Groninger kliniek met podophylline werd behandeld. Na verloop van tijd is gebleken, dat het hier slechts een tijdelijke verbetering betrof (zie hoofdst. VII, blz. 67).

MESSERKLINGER (1956) behandelde vier kinderen met methionine. Na drie tot vier weken verdwenen de papillomen tot op enkele kleine restjes na, die door directe laryngoscopie werden verwijderd. Na één jaar was er nog geen recidief opgetreden.

Diathermie en fulguratie werden eveneens voor de verwijdering van papillomen gebruikt. Deze niet-bloedige methoden bieden het voordeel, dat het operatiegebied goed te overzien is en dat er veel minder kans bestaat op het maken van entmetastasen. NEW en ERICH zagen na 2 á 3 behandelingen met diathermie geen recidief meer bij hun patienten optreden. In hun artikel (1938) wordt geen melding gemaakt van de vorming van littekenweefsel. Andere schrijvers (ABBAY, DUFFY, HARRIS en CULBERT, HICKEY, HUBBARD, KATZ) hebben juist afgezien van het gebruik van diathermie, omdat zij niet alleen toch recidieven zagen ontstaan, maar ook stenose van de larynx.

Voor al bij papillomen met een dunne steel is het gevaar voor beschadiging van de onderlaag groot, omdat de grootste warmte-ontwikkeling op de plaats van de grootste weerstand, dus het dunste gedeelte van de tumor, optreedt en zich van daaruit in de onderlaag uitbreidt. NEW en ERICH gebruikten een geringe stroomsterkte en raakten de tumoren even met de differente electrode aan. DAHMANN meende echter, dat bij gebruik van een grote stroomsterkte minder kans op dieptewerking bestond dan met een geringe sterkte. De sterke stroom zou onmiddellijk de oppervlakkige laag coaguleren en daardoor de stroom naar diepere lagen onderbreken.

HUBBARD en GALBRAITH gebruikten fulguratie naar aanleiding van het succes bij de behandeling van blaaspapillomen. Voor deze methode gelden dezelfde nadelen als voor de diathermie: Veelvuldige behandelingen kunnen de groei van de papillomen niet stoppen en de ontwikkeling van littekenweefsel in de larynx leidt uiteindelijk tot de vorming van een stenose. Een bezwaar is eveneens, dat in vele gevallen een tracheotomie moest worden uitgevoerd door het acute optreden van oedemen na een behandeling (KATZ, SMITH).

JOHN DUNN vermeldde in 1909 een genezing door röntgenbestraling. Later volgden mededelingen van GRUSCHETZKAJA (1927), SPIRA (1928) en TEMPEA (1928), die respectievelijk bij 7, 4 en 5 gevallen goede resultaten zagen.

Al spoedig bleek, dat röntgenstralen een nadelige invloed uitoefenden op de larynx van kinderen. De jonge en onrijpe in deling verkerende cellen van het kraakbeen werden vernietigd. De groei van de larynx kwam tot stilstand. Perichondritis en necrose van kraakbeen waren onaangename complicaties, die deformiteiten van de larynx ten gevolge hadden. Het ontstaan van littekenweefsel veroorzaakte stenose. BLUMENFELD en JAFFE, TONNDORF en JUNGELING beschreven gevallen, waar deze schadelijke gevolgen optraden. Er werd gewezen op het feit, dat de schadelijke gevolgen pas na vele jaren tot uiting konden komen. Het was dus nodig de patienten lange tijd na de behandeling te controleren, alvorens van een goede afloop te kunnen spreken.

FOSTER (1933) heeft geadviseerd om in tegenstelling met vroeger kleine doses te geven ( $\pm 75$  r per zitting) en laag voltage te gebruiken. Hierdoor zou er een geringere kans bestaan de larynx te beschadigen.

TEMPEA was van mening, dat deze kleine doses alleen maar prikkelend zouden werken. In een nabeschouwing (1937) geeft FOSTER aan, dat 8 van de 9 gevallen snel genazen en dat er geen recidief optrad. Schadelijke gevolgen waren er niet opgetreden.

Ook in de Leidse kliniek gebruikte men kleine doseringen. Aanvankelijk werd  $6 \times 150$  r gegeven, maar men overwoog om deze dosis nog meer te fractionneren en  $9 \times 100$  r of  $12 \times 75$  r te geven (VAN GILSE, NIEUWENHUYSE). In vergelijking met andere toegepaste therapieën werd over de werking van röntgenstralen nog het gunstigst geoordeeld (1951).

Ondanks de goede resultaten, die FOSTER bij zijn patienten verkreeg, bleven verschillende auteurs melding maken van schadelijke gevolgen (DENECKE, JACKSON, KOHLMOOS, LUNSDEN, NEW en ERICH, SALINGER, SEIFFERT). Verder verschenen er ook artikelen, waarin tot uiting kwam, dat de röntgentherapie niet in staat bleek het recidiveren der papillomen te voorkomen (DENECKE, KATZ, LIMMER, NEW en ERICH).

In de literatuur vindt men nu weinig aanbevelingen meer voor het gebruik van röntgenstralen (KOHLMOOS). De genezingskansen worden te gering geacht om de gevaren, aan röntgenbestraling verbonden, te riskeren.

De zo verschillende resultaten met de röntgentherapie leidden tot de uitspraak, dat de gevoeligheid van papillomen uiteenlopend moest zijn. KOCH (1936) meende, dat papillomen met een compact stroma het best op röntgenstralen reageerden. In de literatuur vindt men hiervoor geen bevestiging. CROWE en BREITSTEIN hadden in 1922 reeds naar een histologische verklaring gezocht voor de gevoeligheid voor radiumstralen. Zij konden geen histologische verschillen vinden.

BECKER meent, dat papillomen niet tot de stralengevoelige tumoren behoren. Er is wel een zekere mate van vorming van nieuwe cellen, maar de groeitendenz van de tumoren is niet groot.

Over de werking van radium, dat door POLYAK in 1911 werd geïntroduceerd, wordt in de literatuur nog ongunstiger geoordeeld dan over röntgenbestraling. Men heeft wel de indruk, dat papillomen met radium eerder tot verdwijnen zijn te brengen dan met röntgentherapie (BRADBURN), maar complicaties treden sneller en vaker op (glottisoedeem, perichondritis, necrose). Ook wanneer de radiumtherapie (endo- of extra-laryngeaal) wordt gecombineerd met chirurgische verwijdering (ROMONEK), brengt dat geen betere resultaten met

zich mee (COHEN, NEW en ERICH, BRAIN). De complicaties van de radiumbehandeling kunnen zich, evenals dat bij röntgenbestraling het geval is, pas na jaren openbaren. NEW en ERICH zagen patienten, die enkele jaren geleden in andere klinieken waren bestraald: Door littekenretractie was er een larynxstenose ontstaan. Men heeft getracht de dosering van de radium-bestraling te variëren. De resultaten zijn evenwel nog niet van die aard, dat de methode veilig kan worden toegepast (BRADBURN, 1951).

Het is bekend, dat in chronische ulcera, die door röntgenstralen werden veroorzaakt, carcinoom kan ontstaan. Bekend is ook, dat bij arbeiders in de uraniummijnen van Schneeberg maligne tumoren van de long ontstonden. Proefondervindelijk is aangetoond, dat een langdurige inwerking van radium maligne tumoren kan veroorzaken (ROSS). MARTLAND beschreef het ontstaan van bot-sarcomen bij arbeiders, die met radiumhoudende stoffen de wijzerplaten van horloges beschilderden. De stoffen werden per os opgenomen, omdat de arbeiders aan de penselen likten. Deze mededelingen betreffen bestralingen, die ver boven een therapeutische dosis uitgaan. Over een carcinogene werking van therapeutische doses röntgenstralen is weinig bekend. SIMPSON c.s. (1955) onderzochten een groep van 1400 patienten, die tussen 1925 en 1951 in hun eerste levensjaar een röntgenbestraling kregen toegediend voor een vergroting van de thymus. Zij toonden aan, dat bij deze patienten een groter aantal schildklier-carcinomen voorkwam, dan statistisch te verwachten was.

In de literatuur werden zes gevallen van maligne degeneratie in larynxpapillomen van kinderen gevonden (zie hoofdst. V, blz. 30). Deze kinderen werden allen enkele jaren, voordat het carcinoom zich ontwikkelde, met röntgen- of radiumbestraling behandeld:

TABEL 8.

Schrijvers	aantal gevallen	leeftijd bestraling	leeftijd maligne degeneratie	totale dosis r
Walsh en Beamer . .	1	2½ jaar	12 jaar	3270
	1	3 jaar	13 jaar	1100
Le Jeune . . . . .	1	5 jaar	21 jaar	
Ponthus en Awad . .	1	8 jaar	16 jaar	
McCart . . . . .	1	7 en 9 jaar	13 jaar	9000
Lemaître en Aubin . .	1	2 jaar	7 jaar	

Een onderzoek, zoals door SIMPSON c.s. werd verricht, is voor de bestraalde patienten met larynxpapillomatose niet uitgevoerd.

De genoemde zes gevallen van maligne degeneratie vormen een zeer gering percentage van het ongetwijfeld zeer grote aantal met röntgenbestraling behandelde patienten met larynxpapillomatose, van wie de verdere levensloop niet bekend is. Een conclusie is met deze gegevens onmogelijk.

Naar aanleiding van de ervaringen van LEWIS (zie hoofdst. III, blz. 16) heeft BROYLES de invloed van hormonen op larynxpapillomen nagegaan. Het was hem bekend, dat HOLT (aangehaald door BROYLES, geen lit.) bij twee jongetjes een behandeling met testosteron had ingesteld en dat de larynxpapillomen hierdoor niet waren verdwenen, maar dat er wel een duidelijke pubertas praecox was opgetreden.

BROYLES heeft vijf kinderen behandeld. Hij gebruikte amniotie (SQUIBB) 10.000 E/cc en gaf dit preaparaat als sprayvloeistof of appliceerde het lokaal (één maal per week 0.1 cc). De behandeling duurde  $\pm 2$  maanden. Bij het begin van de therapie werden zoveel mogelijk papillomen verwijderd en dit geschiedde ook af en toe gedurende de hormoonbehandeling. BROYLES vond het opmerkelijk, dat de papillomen bij alle patienten na eenzelfde tijd van  $\pm 6$  maanden verdwenen. Het optreden van secundaire geslachtskenmerken werd niet waargenomen.

ZALIN beschreef in 1948 drie patientjes, die werden behandeld met dimenformon. Twee waren al drie jaar vrij van papillomen. Het derde geval was vijf maanden onder behandeling; de papillomen waren verdwenen en recidief was niet opgetreden.

Naast deze goede resultaten van BROYLES en ZALIN wordt in de literatuur melding gemaakt van gevallen, waar de behandeling met oestrogeen hormoon in het geheel geen resultaat had of waarbij de invloed zeer twijfelachtig was.

NIEUWENHUYSE beschrijft vier kinderen en één volwassene, die met menformon in olie (10.000 E per cc.) werden behandeld. De stof werd met een spray in de larynx verstoven, of, wanneer er papillomen moesten worden verwijderd door directe laryngoscopie, op de papillomen gewreven. NIEUWENHUYSE concludeerde, dat de behandeling in één geval misschien resultaat had en dat in vier gevallen (waaronder de volwassene) geen verbetering werd gezien. Eén van de patienten,

een meisje, kreeg in verband met de hardnekkigheid van de afwijking zelfs een hogere dosis toegediend. Het meisje kreeg twee menstruaties en er ontwikkelden zich psychische en geringe lichamelijke veranderingen. De papillomen verdwenen niet, maar breidden zich zelfs uit.

Ook BARRETTO (aangehaald door HOLINGER) noemt een geval, waar de toediening van amniotine een uitgebreide groei van papillomen ten gevolge had. In dit geval werd niet vermeld, dat de dosering hoger was dan normaal.

KOHLMOOS zag bij drie patienten door toediening van oestrogeen hormoon geen verbetering optreden. BIRELL appliceerde wekelijks dimenformon gedurende vier maanden zonder een gunstig resultaat te bereiken. LAND behandelde een driejarig kind met stilboestrol zonder succes. FERGUSON en SCOTT, MCCART, RUBIN en AMARANTE geven te kennen, dat hormoonbehandeling bij hun patienten van geen nut bleek te zijn.

BRAIN en STRANG (aangehaald door BRAIN, geen lit.) zagen bij de patienten, die zij met stilboestrol behandelden geen gunstige resultaten, wel echter ongunstige bijwerkingen.

Het was reeds bekend, dat sulfapraeparaten en penicilline geen invloed op larynxpapillomen uitoefenden (DEL VILLAR). In vele klinieken was het namelijk gebruikelijk sulfa of penicilline te geven na chirurgische verwijdering van papillomen. De papillomen bleven ondanks de chirurgische en antibiotische therapie recidiveren.

Toen met bepaalde antibiotica een gunstig resultaat werd behaald bij de behandeling van virusziekten (bijvoorbeeld Ricketsiosen), heeft men deze ook gebruikt voor de behandeling van larynxpapillomatose.

HOLINGER (1950) was de eerste auteur, die gunstige ervaringen met aureomycine publiceerde. Hij behandelde zeven kinderen. Nadat de papillomen zo veel mogelijk waren weggenomen, gaf hij gedurende 2—3 weken 20—50 mg. per kg. lich. gew. per dag. Vijf van de zeven kinderen hadden een half jaar na de behandeling geen recidief. In 1951 behandelde hij nog twee gevallen. Van de in totaal negen behandelde kinderen waren er toen nog drie vrij van recidief. Hieruit blijkt dus, dat er na verloop van een half jaar bij de vijf aanvankelijk gunstige resultaten toch recidief was opgetreden (HOLINGER en JOHNSTON). DEL VILLAR vermeldt, dat HOLINGER hem mondeling mededeelde, dat



hij de resultaten van de therapie met aureomycine onbevredigend achtte.

Gunstige resultaten met aureomycine-behandeling werden door WEDER en GREEN verkregen. WEDER gaf 25 mg. per kg. lich. gew. per dag aan twee kinderen van tien en elf jaar over een langere tijd dan HOLINGER, namelijk 30 dagen. Na 2 respectievelijk 3 jaar waren zijn patienten nog vrij van recidief. Vóór de behandeling werden zoveel mogelijk papillomen verwijderd. GREEN behandelde een kind van drie jaar met succes. Na twee jaar was er nog geen recidief opgetreden.

BRADBURN gebruikte terramycine voor de behandeling van vier kinderen. Twee ervan waren na twee maanden vrij van recidief. Hij gaf 50 mg. per kg. lich. gew. per dag.

Evenals bij de hormonale therapie kwamen er ook mededelingen over een falen van de antibiotische therapie bij alle gevallen (BLAS-SINGAME en JONES, BREZA en KLACANSKY, MCCART, KOHLMOS, NIEUWENHUYSE, DEL VILLAR C.S., YOUNG).

Het beoordelen van de successen, die met hormonen, antibiotica, podophylline, etc. werden verkegen, is moeilijk. Een blijvende genezing mag niet altijd worden aangenomen, omdat de observatietijd na de behandeling te kort was. De auteurs, die de geneesmiddelen toepasten, verwijderden vaak tegelijkertijd papillomen langs chirurgische weg. De mogelijkheid blijft dus bestaan, dat de geneesmiddelen in het geheel geen deel aan de genezing hadden. Het is mogelijk, dat de larynxpapillomatose, bij te voren hardnekkige gevallen, juist in een rustige phase verkeerde (JACKSON) en ook zonder verdere behandeling zou zijn genezen. Er is reeds vastgesteld, dat larynxpapillomatose een zeer grillig ziektebeeld is met een zeer verschillend beloop. Er komen spontane genezingen voor. Daarom is het beoordelen van het resultaat van de therapie als met hormonen of antibiotica steeds zeer onbetrouwbaar. Alleen grote statistieken zouden hier uitkomst kunnen brengen. Deze ontbreken tot dusverre.

De gevallen, waarin de larynxpapillomatose een kort verloop heeft, zijn niet zeldzaam. Dit komt o.a. tot uiting in de tabel van 109 door HOLINGER met „plukken” behandelde gevallen. Van 54 kinderen (tot 16 jaar) waren er 10 na één operatie vrij van recidief en 21 na 2 tot 5 operaties. Ook COHEN zag bij zijn patienten na één maal verwijderen vaak geen recidief meer optreden (zie ook hoofdst.: VII, blz. 79).

Een indruk over de therapie wordt verder bemoeilijkt, omdat niet alle gevallen worden gepubliceerd. Men zal eerder geneigd zijn die gevallen mede te delen, waar een bepaalde therapie succes had dan die, waar een therapie faalde.

Merkwaardig is ook de zo verschillende reactie op sommige therapieën. In bepaalde gevallen verdwijnen de papillomen en in andere gevallen wordt juist de groei gestimuleerd.

De gegevens, die op het ogenblik ter beschikking staan, laten niet toe voor de therapie met hormonen of antibiotica een gunstige gevolgtrekking te maken. Evenmin kan worden gezegd, dat een positieve steun voor de aetiologie wordt verkregen.

Op grond van de literatuur blijkt, dat het niet verantwoord is grote chirurgische ingrepen aan de larynx te verrichten: De papillomen blijven ondanks de volledige verwijdering recidiveren en de larynx wordt te zeer verminkt. Diathermie, fulguratie en chemocaustica voorkomen evenmin recidieven en berokkenen, zij het in mindere mate dan bij een laryngofissuur, schade aan de larynx. Röntgen- en radiumstralen kunnen papillomen niet voorgoed doen verdwijnen. De larynx van kinderen is bovendien zeer gevoelig voor deze straling.

Zolang er nog geen middelen worden gevonden, die de larynx-papillomatose met zekerheid kunnen genezen, moet er een methode van behandelen worden gevolgd, die de larynx zo min mogelijk laedeert en de luchtweg vrij houdt. Het „plukken” van de papillomen door middel van directe laryngoscopie is daarom de aangewezen methode.

## HOOFDSTUK VII

### Bespreking van 23 eigen gevallen\*

Op 120.000 nieuwe polikliniekpatienten, die van 1925—1956, werden behandeld, waren 23 gevallen van larynxpapillomatose. 13 Patientten waren kinderen (t/m 15 jaar) en 10 waren ouder. De multiple vorm werd vaker bij kinderen gezien, maar was bij volwassenen zeker niet zeldzaam (zie tabel 9). De solitaire vorm werd slechts één maal bij een kind gezien en in drie gevallen bij volwassenen. Zowel bij kinderen als bij volwassenen werd de ziekte vaker bij mannen dan bij vrouwen waargenomen (zie tabel 9).

TABEL 9

5♀	>	13 kinderen	<	1 solitair	} totaal 23 patienten
8♂				12 multiple	
2♀	>	10 volwassenen	<	3 solitair	
8♂				7 multiple	

De beroepen van acht volwassen mannelijke patienten zijn in twee gevallen onbekend. Van de zes overige patienten oefenden drie patienten een beroep uit, waarbij aan de larynx hogere eisen worden gesteld dan normaal het geval is, namelijk vertegenwoordiger, melkrijder en arbeider in een chemische fabriek. De beroepen van de andere drie patienten waren: landarbeider, kantoorbediende en hulp-beheerder.

De anamnese vermeldde in alle gevallen toenemende heesheid. De klachten bestonden meestal twee tot vier maanden, maar soms vele jaren. Dyspnoe kwam voor bij zeven patienten, hieronder bevonden zich zes kinderen. Een asphyctische toestand werd nooit bij een eerste consult aangetroffen. Haemoptoë en ophoesten van papillomen kwamen bij onze patienten niet voor.

In één geval (H.M. no. 7) is de stem na diphtherie hees gebleven. Twaalf jaar later kwam deze patient voor het eerst onder behandeling. Een tweede patient (H.M. no. 20) hield na diphtherie een „zwarte stem”. Ongeveer drie jaar later werd een larynxpapillomatose ge-diagnosticeerd.

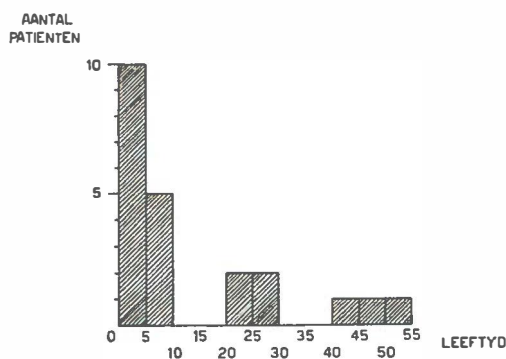
*Uit de ziektegeschiedenissen van onze patienten blijkt niet, dat er meer huid-wratten bij hen voorkwamen, dan men normaal pleegt aan te treffen. Eén*

\* Tabel 25, blz. 99, verwijst naar de bladzijden waar de verschillende ziektegeschiedenissen worden besproken.

patient (H.M. no. 23) had op twaalfjarige leeftijd wratten, die na vier jaar spontaan verdwenen waren. Op 24-jarige leeftijd kreeg patient larynxpapillomen. Tijdens de behandeling ontstonden er wratten aan de handen. De larynxpapillomatose was toen sinds enkele maanden rustig en is ook verder rustig gebleven.

Van één patient (H.M. no. 12) was bekend, dat hij leed aan congenitale lues. De histologische praeparaten van de papillomen toonden echter geen specifieke kenmerken.

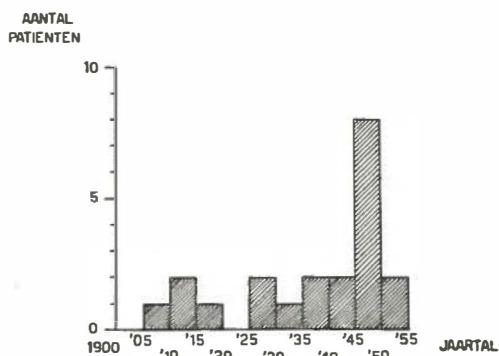
De leeftijd, waarop de eerste verschijnselen bij onze patienten optraden, is te zien in tabel 10. Het aantal kinderen is hier vijftien, omdat twee volwassen patienten (H.M. no. 11 en 18) reeds op de kinderleeftijd larynxpapillomen hadden. Op volwassen leeftijd kwamen zij in Groningen onder behandeling. De tabel geeft alleen van zeven volwassenen de gegevens, omdat deze van één volwassene (H.M. no. 6) ontbreken.



TABEL 10. Leeftijd eerste symptoom

Evenals bij de in de literatuur genoemde gevallen (BRADBURN) is ook bij onze patienten te zien, dat de larynxpapillomatose meestal vóór het vijfde jaar optreedt. Dat de ziekte bij volwassenen tussen het 20ste en 30ste jaar ontstaat, zoals NEW en ERICH aangeven, komt bij ons kleine aantal patienten niet tot uiting.

Er werd nagegaan of na de wereldoorlogen het aantal gevallen relatief sterk is toegenomen. Na de tweede wereldoorlog bleek dit inderdaad het geval te zijn, maar na de eerste wereldoorlog werd een stijging niet waargenomen (tabel 11).



TABEL 11. Verband tussen het optreden van het eerste symptoom en het jaartal.

Ook NIEUWENHUYSE vond een toeneming van het aantal patienten na de tweede wereldoorlog en sprak het vermoeden uit, dat de slechte voeding hier mogelijk een invloed kan hebben gehad. Dit wordt bevestigd door een mededeling van BJÖRK en WEBER (1956) uit Finland. Tijdens en na de tweede wereldoorlog vonden zij een toeneming en na 1950 een duidelijke afname van het aantal patienten. Tabel 12 geeft een overzicht hiervan. (BJÖRK en WEBER).

TABEL 12

Age (years) at onset of symptoms	Years of onset of symptoms			
	1930—1939	1940—1949	1945—1949	1950—1954
0—15. . . . .	13	41	31	5
16—40. . . . .	3	14	7	6
41—70. . . . .	11	5	2	9
Total . . . . .	27	60	40	20

Sommige schrijvers, o.a. LAND, CUNNING, BJÖRK en WEBER menen, dat het aantal patienten met larynxpapillomatose gedurende de laatste jaren afneemt. In de literatuur zijn geen voldoende gegevens te vinden om dit vermoeden steun te verlenen.

*Bij geen van onze patienten waren in het gezin of in de familie anderen, die ook aan larynxpapillomatose leden.*

Bij al onze patienten werd de diagnose gesteld na microscopisch onderzoek van de verwijderde tumor of een proefexcisie. „Papilloma laryngis” bleek in ons kaartsysteem 42 maal voor te komen, dat is dus een aanmerkelijk groter getal dan 23. Bij vier patienten ontbrak het microscopische materiaal of waren geen voldoende klinische gegevens aanwezig. (Later werden hiervan nog twee gevallen van verdere bespreking uitgesloten). Over deze 38 gevallen (25 volwassenen en 13 kinderen) is een mededeling gedaan in de vergadering van de Nederlandse Keel-, Neus- en Oorheeskundige Vereniging van november 1956. Sedert zijn alle klinische gegevens opnieuw nagegaan en hetgeen vooral zeer belangrijk bleek te zijn: Aan de hand van deze gegevens werden alle microscopische praeparaten nog eens in samenwerking met de patholoog-anatoom nauwkeurig bekeken. Van een groot aantal patienten bleek nog materiaal aanwezig te zijn, zodat nieuwe praeparaten konden worden gemaakt. Op grond van deze samenwerking met de patholoog-anatoom werd bij niet minder dan 13 patienten de diagnose gewijzigd.

Drie maal bleek, dat de voor papilloom gehouden afwijking door een chronische laryngitis was veroorzaakt. De hypertrophieën, vooral van het slijmvlies van de achterste commissuur, zijn hierbij dikwijls papillomateus van bouw. Zoals op afb. 6 is te zien, kan vooral een tangentiële coupe van het epitheel een sterke gelijkenis vertonen met een larynxpapilloom.

Eén maal werd de diagnose veranderd in pachydermie, één maal bleek een papillomateuze tumor bij nadere bescouwing zeer verdacht te zijn voor een carcinoom. In niet minder dan acht gevallen bleek op grond van deze nabeschuwing, dat een stembandpolyp was verwijderd. Hieraan was ook schuld de opvatting van ANDERSON (zie blz. 80), waarmee wij ons tenslotte niet kunnen verenigen.

Een moeilijkheid naast de boven reeds genoemde tangentiële richting van de coupe is het feit, dat in een aantal gevallen aan de patholoog-anatoom zeer kleine weefselstukjes werden toegezonden. Bij de verwijdering waren deze dikwijls zo sterk beschadigd, dat de differentiële diagnose tussen bovengenoemde afwijkingen op grond van de microscopie alleen niet mogelijk was. Zo kon de patholoog-anatoom (Prof. HADDERS) bij twee patienten met multiple recidiverende larynxpapillomen op de kleine, zeer beschadigde stukjes de diagnose

niet met zekerheid stellen. Het klinische beeld was echter zo typisch, dat aan de diagnose niet kon worden getwijfeld.

Het bovenstaande is een bevestiging van het reeds lang bekende feit, dat het microscopische onderzoek van tumoren en proefexcisies uit de larynx een ingewikkelde zaak is, waarbij vaak grote moeilijkheden worden ondervonden. Een nauwe samenwerking tussen patholoog-anatoom en clinicus is steeds noodzakelijk. Dit geldt zeer zeker in het bijzonder voor de laryngoloog.

De localisatie van de papillomen bij het eerste onderzoek was als volgt:

TABEL 13

Op één ware stemband	2)	4 solitaire papillomen
In de voorste commissuur	2)	
Op beide stembanden	19	patienten.

Bij deze laatste patienten ook in

- 5 gevallen op epiglottis
- 7 gevallen op valse stemband
- 5 gevallen in subglottisch gebied
- 2 gevallen op de tong
- 1 geval op uvula en onder de tong
- 1 geval in de trachea

In de literatuur vindt men nog vaak de mening (BROYLES), dat larynxpapillomatose rondom de intrede van de puberteit geneest. BROYLES meent zelfs, dat multiple papillomen typisch zijn voor de kinderleeftijd en alleen op de volwassen leeftijd voorkomen, wanneer de tumoren vóór de puberteit niet geheel werden verwijderd.

Uit het overzicht (tabel 14) blijkt, dat er zich onder onze gevallen vier patienten bevinden, waar de papillomen zich pas na de puberteit ontwikkelden. De leeftijd, waarop dit plaats had, was 53, 48, 26 en 25 jaar.

TABEL 14

*Volwassen patienten:*

H.M. no.	2 . . .	solitair
	4 . . . . .	multiple (53 jr.)
	6 . . . . .	recidief?
	8 . . . . .	multiple (48 jr.)
	11 . . . . .	sinds de jeugd
	13 . . .	solitair
	15 . . . . .	multiple (26 jr.)
	18 . . . . .	recidief
	22 . . . . .	multiple (25 jr.)
	23 . . .	solitair

De multiple vorm komt ook in onze tabel bij volwassenen voor. De ziekte is hier echter niet zo hardnekkig als vaak bij kinderen het geval is. Onder de genoemde patienten waren er drie vrij van recidief, nadat respectievelijk 2, 12 en 3 maal papillomen werden verwijderd (zie tabel 19). Bij één patiente, bij wie 30 maal een behandeling plaats vond was de ziekte zeer hardnekkig. Hier trad later maligne degeneratie op (zie voor ziektegeschiedenis hoofdstuk V, blz. 35). Verder is in tabel 14 aangegeven, dat in één geval (H.M. no. 11) de papillomen sinds de jeugd bestonden en tot de volwassen leeftijd bleven recidiveren. Ook ABBE, DAHMANN e.a. beschreven dergelijke gevallen. Uit de gegevens, die over patient H.M. no. 6 ter beschikking staan, blijkt dat dit een recidief van een larynxpapillomatose uit de jeugd is geweest. Patient H.M. no. 18 werd van het achtste tot het twintigste jaar behandeld. Daarna was het niet meer noodzakelijk papillomen te verwijderen, hoewel de stem nooit helemaal goed was. Op 52-jarige leeftijd bleken er op de beide ware stembanden weer papillomen voor te komen. In dit geval is dus sprake van een recidief.

TABEL 15

*Leeftijd genezing:*

0 t/m 5 jaar. . .	4 patienten
6 t/m 10 jaar. . .	1 patient
11 t/m 13 jaar. . .	3 patienten
14 t/m 20 jaar. . .	1 patient
21 t/m 25 jaar. . .	1 patient
26 t/m 30 jaar. . .	1 patient
31 t/m 35 jaar. . .	1 patient
36 t/m 40 jaar. . .	0 patienten
41 t/m 45 jaar. . .	2 patienten
46 t/m 50 jaar. . .	0 patienten
51 t/m 55 jaar. . .	1 patient

Ook uit onze gevallen blijkt, dat solitaire papillomen meestal bij volwassenen worden gevonden (FERGUSON).

In tegenstelling met BROYLES meldden andere schrijvers, onder wie PFEIFFER, dat de genezing lang vóór de puberteit optrad. Ook bij enkele van onze gevallen valt het op, dat de genezing op een tijdstip ver vóór de puberteit valt. In tabel 15 is dit te zien.

Van de 13 kinderen zijn er drie nu nog onder behandeling. Van de 10 overige waren er vier voor het vijfde jaar reeds vrij van recidief.

Voor het bestuderen van de histologie stonden naast het materiaal van de 23 patienten nog verschillende coupes van 5 patienten ter



beschikking, van wie de klinische gegevens onvolledig waren. Het totale aantal der coupes bedroeg  $\pm 600$ .

*Een verschil in histologische bouw werd tussen de papillomen van volwassenen en kinderen niet vastgesteld. Ook de solitaire en multiple papillomen waren histologisch identiek.*

Het epitheel van de tumoren bestond in alle gevallen uit meerlagig plaveiselepitheel. Een geringe hyperkeratose kwam wel voor, maar behoorde zeker tot de uitzonderingen.

Praeparaten van proefexcisies genomen tijdens een behandeling met hormonen, antibiotica of röntgenstralen toonden geen histologische veranderingen ten opzichte van het normale beeld.

Bij één patient trad een maligne degeneratie op (H.M. no. 8). De ziektegeschiedenis werd in het hoofdstuk V besproken. Bij drie andere patienten (H.M. no. 3, 11 en 18), die allen nog onder behandeling zijn, tonen de histologische beelden van de verwijderde papillomen een onrustig beeld.

De eerste patient (H.M. no. 11) is een vrouw van 52 jaar. Toen zij twee jaar was, werd zij reeds voor een larynxpapillomatose behandeld. Uit de anamnese is niet op te maken of toentertijd elders een tracheotomie of een laryngofissuur is verricht. Tot op het twaalfde jaar bleef patiente een canule dragen. Daarna is de larynx lange tijd rustig gebleven. Op 29-jarige leeftijd kreeg patiente weer klachten over heesheid en dyspnoe. Er werden papillomen verwijderd en een jaar later werd (elders) een laryngofissuur verricht. Het histologische beeld van de papillomen toonde steeds een rustig beeld. De toestand is na de operatielange tijd goed gebleven. In 1950, patiente was toen 46 jaar, kwamen er weer klachten over benauwdheid. De behandelende keel-neus-oorarts (elders) vond weer papillomen in de larynx. Er bestond een littekenvorming (zeer waarschijnlijk te wijten aan de laryngofissuur), waardoor zich een larynxstenose had ontwikkeld; één stemband stond stil. In december 1951 waren er opnieuw papillomen te zien, die in januari 1952 werden verwijderd. De patholoog-anatoom (BAKKER) beschreef de coupes als volgt: „Papillair groeiende epitheliale tumor. De tumor heeft een rustig aspect, de begrenzing ten opzichte van het stroma is overal scherp. Echter is het aantal mitosen groot, terwijl hier en daar enige polymorphie bestaat, reden waarom het gewenst voorkomt patient nauwkeurig te blijven controleren”.

Patiente werd toen naar de Groninger kliniek verwezen. Bij opname was er dyspnoe en cyanose. Bij onderzoek van de larynx bleek er een ringvormige stenose te bestaan, die de larynx zeer nauw maakte. Het slijmvlies van de larynx was hyperaemisch en gezwollen. Op de rechter stemband werden vele papillomen gezien, die door middel van directe laryngoscopie werden verwijderd. Nadien verdwenen de dyspnoe en cyanose snel. Het microscopische onderzoek van de praeparaten deed de patholoog-anatoom (Prof. Vos) op dezelfde gronden als door BAKKER aangegeven, menen tot grote waakzaamheid.

Patiente kreeg gedurende haar verblijf in de Groninger kliniek twee maal een serie van drie intramusculaire injecties met 0.1 mg. colchicine (in mei en juni 1952). De papillomen verdwenen hiermee niet. De behandelende keel-neus-oorarts verwijderde in 1952, 1953 en 1954 twee maal per jaar enkele papillomen. Het histologische beeld bleef onveranderd

(BAKKER). In april 1955 werd een microscopisch praeparaat ter inzage naar de Groninger kliniek gezonden. Er was een geringe parelvorming te zien en hier en daar atypie. Ook was er een ontstekingsinfiltraat aanwezig (plasmacellen, polynucleaire leucocyten en lymphocyten). De begrenzing van het epitheel ten opzichte van het stroma was vrij rustig. Waarschijnlijk was de hoedanigheid van de cellen hier mede een gevolg van de ontstekingsreactie (Prof. vos).

Door ALTMANN, BASEK en STOUT werden bij negen van hun patienten anaplastische veranderingen in het epitheel van papillomen beschreven. In geen enkele geval zagen zij infiltratieve groei of metastasering. De duur van de observatie werd niet aangegeven. Zij concludeerden: „Anaplastic changes in the epithelium of papillomas seem, therefore, less significant and ominous than those developing in the regular laryngeal epithelium”.

In ons geval (H.M. no. 11) werd lang overwogen of hier een radicale chirurgische therapie aangewezen was. Een röntgenbestraling werd niet raadzaam geacht, omdat er reeds een larynxstenose door littekenretractie bestond. Er werd besloten patiente zorgvuldig onder contrôle te houden en pas tot ingrijpendere therapie te besluiten, wanneer infiltratieve groei aantoonbaar was.

De tweede patient (H.M. no. 18) is een man van 52 jaar, die van zijn 8ste tot 20ste jaar voor larynxpapillomatose werd behandeld (acht maal werden papillomen verwijderd). Na het 20ste jaar is de stem altijd wat hees gebleven, maar klachten over dyspnoe bestonden er niet. De patient heeft diabetes mellitus en kuurde voor een ulcus ventriculi. In de laatste maanden ontstonden klachten over toenemende heesheid. Bij keelspiegelen en directe laryngoscopie (december 1955) werd het volgende vastgesteld: Op beide valse en ware stembanden en in het subglottische gebied waren vele papillomen. Deze werden verwijderd. De stembanden bewogen symmetrisch bij phoneren en ademen. Bij algemeen lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Het histologische onderzoek gaf het beeld van een rustig papilloom.

In november 1956 werd een proefexcisie van de papillomen op de rechter stemband genomen. De patholoog-anatoom (Prof. vos) schreef hierover: „Het geëxcideerde weefsel blijkt bij microscopisch onderzoek te bestaan uit papillomen, waarvan de bindweefselsteel is omgeven door een dikke laag actief delend plaveiselepitheel. Duidelijke tekenen van maligniteit, atypieën en infiltratieve groei zijn niet te zien. Toch zouden we echter willen adviseren patient te blijven controleren”.

De coupes van de proefexcisies, die een maand later uit de voorste commissuur werden genomen, toonden bij microscopisch onderzoek een soortgelijk beeld. Het waren papillomen met een vrij dikke bekleiding van plaveiselepitheel, dat een actieve indruk maakte en verschillende mitosen toonde (Prof. vos). Ook in dit geval werd besloten geen radicale chirurgische ingreep (totale larynxextirpatie) te verrichten en

geen röntgenbehandeling toe te passen, maar de patient zorgvuldig onder contrôle te houden. Het stemgeluid van deze patient is zeer laag en monotoon, vaak wat schor, vooral na langer praten (Mevr. MOOLENAAR-BIJL). De omvang is zeer klein (64—96 Hz). Naar het geluid te oordelen zou het een gecultiveerde valse stembandstem kunnen zijn.

De derde patient (H.M. no. 3) een jongen van 16 jaar, bij wie ook anaplastische veranderingen in het epitheel van de papillomen zijn te zien, kreeg twee maal een serie röntgenbestralingen. Men kan zich afvragen in hoeverre de röntgenbestralingen verband houden met de celveranderingen (zie hoofdst. VI, tabel 8, blz. 54).

Bij de jongen, die toen acht jaar was, werden elders reeds enkele malen papillomen uit de larynx verwijderd. Bij de laatste behandeling op 2 februari 1950 ontstond een flinke bloeding. De patient was benauwd en kon niet slikken. De temperatuur was 38.7°. Aan de hals was emphyseem. Patient kreeg 500.000 E penicilline d.d.

Er werden X-foto's gemaakt na slikken van lipiodol. Dit contrastmiddel was duidelijk in het mediastinum te zien. Er werden intraveneus infuus aangelegd. 9 februari opname in de keel-neus-oorheelkundige kliniek. De jongen maakte een zeer zieke indruk. De chirurg (kliniek Prof. EERLAND) heeft dezelfde dag nog een maagfistel aangelegd.

11.2.1950. De algemene toestand verbeterde. De temperatuur was echter 39.5°.

13.2.1950. Op een dwarse X-foto van de hals is praevertebraal een duidelijke abscesholte te zien.

14.2.1950. Temperatuur 37.8°.

15.2.1950. Er wordt een collaire mediastinotomie verricht en het absces wordt gedraineerd. De oesophaguswand toonde in het craniale deel een laesie. Een week later werd de laesie ook door de oesophagoscoop gezien. Door zuigdrainage in ligging van TRENDLENBURG werd veel pus afgezogen. De algemene toestand van de jongen verbeterde langzamerhand. Op 8.4.1950 kon de drain verwijderd worden.

11.4.1950. In de hypopharynx en in de sinus piriformis wordt veel granulatieweefsel gezien. Op 14.5.1950 kon patient weer wat vloeibaar voedsel slikken. Het jongetje kwam lichamelijk weer in goede toestand, maar op 31.5.1950 klaagde hij over benauwdheid. De larynx bleek zo vol met papillomen te zitten, dat verwijdering door middel van directe laryngoscopie in enkele malen onmogelijk leek. Met het oog op het granulatieweefsel in de omgeving was het niet gewenst vaak achter elkaar een directe laryngoscopie te doen. Er werd besloten een tracheotomie te verrichten.

1.6.1950. Alle voedsel werd door de maagsonde toegediend, omdat per os genomen voedsel door de tracheotomie-opening naar buiten kwam.

De papillomen groeiden sterk. In overleg met de radioloog (Prof. KEYSER) werd besloten de patient een serie röntgenbestralingen te geven. Van juni tot augustus 1950 kreeg patient röntgendieptetherapie op twee laterale halsvelden van  $8 \times 10$  cm, dagelijks 150 r op één veld tot een totale huiddosis van 2850 r per veld. Bij contrôle op 18.8.1950 waren er nog veel papillomen in de larynx te zien en op 15.9.1950 bleek, dat deze nu ook voorkwamen op de uvula en de tongrug. Voeding kon weer per os gegeven worden. Na ontslag (24.8.1950) ging het een tijdlang goed. Patient kwam regelmatig voor contrôle om de canule te laten verwisselen.

14.9.1950. Patient klaagde weer over benauwdheid. Er bleken zich vele papillomen op de uvula, de tongrug en in de larynx te bevinden. De röntgenbestraling had dus de groei niet kunnen doen ophouden. Van 17.9.1950 af werden dagelijks de papillomen met 10.000 E dimenformon aangestipt. Tijdens deze kuur zag men, dat de papillomen zich zelfs uitbreidden tot onder de tong. Op 31.10.1950 toen de kuur zes weken had geduurd,

was het duidelijk, dat dimenformon geen invloed op de groei van de papillomen uitoefende: Het slijmvlies van de pharynx, de tongrug en de larynx was bezaaid met papillomen. Lichamelijke of psychische veranderingen werden bij deze patient niet waargenomen.

Op 1.11.1950 werd begonnen met het aanstippen met podophylline (R/Resin. podophyll. 15, Spir. fort. ad 100). Nadat het middel gedurende enkele weken dagelijks was aangebracht, leek het alsof de papillomen zouden verdwijnen. Het succes was echter van korte duur. De ziektegeschiedenis vermeldt op 5.12.1950, dat de papillomen groeiden als kool. Er ontstond dyspnoe. Bij tracheoscopie bleek de trachea grotendeels met papillomen gevuld te zijn, ook distaal van de tracheotomieopening waren vele papillomen te zien. De behandeling met podophylline werd nu gecombineerd met het verwijderen van papillomen door middel van directe laryngoscopie; in het begin om de andere dag, later één maal per week. Op 19.3.1951 werd de therapie met podophylline gestaakt. Het middel was toen gedurende 18 weken dagelijks gebruikt. In het begin werden alleen de papillomen in het cavum oris, later, toen directe laryngoscopie werd verricht, ook de papillomen in de larynx met podophylline aangestipt. Het plukken der papillomen werd gestaakt, toen patient weer pijn bij slikken aangaf. Langs rectale weg werd vocht toegediend. Na het drinken van een slok melk bleek, enkele dagen later, nog vloeistof uit de tracheotomieopening te komen. Er werd weer een maagfistel aangelegd. Wegens de sterke groei van de papillomen werd op 21.3.1951 een kuur met aureomycine gegeven. Gedurende zes weken kreeg patient 1 gr. aureomycine per dag door de maagsonde toegediend. In deze periode werd zeven maal een directe laryngoscopie verricht, waarbij steeds enkele papillomen werden verwijderd. Op 16.4.1951 werd voor het eerst de glottis gezien. Na afloop van de kuur werd patient ontslagen. Een duidelijke verbetering van de papillomatose was niet ingetreden. Patient kwam wekelijks voor controle. Er werden steeds veel papillomen geplukt. In december 1951 waren er ook enkele papillomen rondom de tracheotomieopening. Deze werden van 8.12.1951 tot 29.12.1951 dagelijks met podophylline aangestipt. Ook nu leek het in het begin er op, dat de papillomen zouden verdwijnen. Na het beëindigen van de behandeling trad er evenwel weer groei op.

Gedurende de eerste maanden van 1952 werden regelmatig papillomen geplukt (gemiddeld één maal per week). Op 17.3.1952 werd een behandeling met colchicine gegeven. Patient kreeg om de andere dag een intramusculaire injectie van 0.2 mg colchicine. Totaal drie injecties. De papillomatose leek rustig te worden, maar op 5.6.1952 begonnen de tumoren weer te groeien en was regelmatig plukken noodzakelijk. In september begon de ontwikkeling van de papillomen tot stilstand te komen. Voor het eerst werd opgemerkt, dat het jongetje kon hoesten met geluid. Een maand later was de stem zelfs vrij goed. In november begonnen de papillomen echter weer te groeien. In december 1952 werd zelfs waargenomen, dat de papillomen zich hadden uitgebreid tot aan de bifurcatie. De trachea, craniaal van de tracheotomieopening, zat vrijwel geheel dicht. In overleg met de radioloog (Prof. KEYSER) werd besloten de papillomen nogmaals met röntgenstralen te behandelen. In januari en februari 1953 kreeg patient een röntgendiepte therapie op twee laterale halsvelden van  $6 \times 8$  cm, dagelijks 150 r op ieder veld, tot een totale huid dosis van 2600 r per veld. (6.2.1953 laatste maal bestraald). In de trachea werd in de volgende twee maanden af en toe een papilloom geplukt. De trachea was goed ruim. Deze verbetering in de toestand was slechts van tijdelijke duur. De papillomen in de trachea werden groter. Ook in de larynx kwamen meer tumoren tot ontwikkeling. Op 13.7.1953. waren er veel papillomen in de subglottis; deze werden verwijderd. In de trachea hadden de papillomen zich tot in het proximale deel van de beide hoofdbronchi uitgebreid.

Gedurende de volgende twee jaren hebben zich geen bijzonderheden in het ziekteverloop voorgedaan. Patient kwam gemiddeld één maal per week naar de kliniek voor een directe laryngoscopie of voor een tracheoscopie. Steeds werden enkele papillomen

verwijderd. Door de kinderarts (afd. Prof. JONXIS) werd de algemene toestand van de patient gecontroleerd. Op 9 mei 1955 werd voor de tweede maal een behandeling met aureomycine begonnen. Patient kreeg gedurende 21 dagen 1500 mg. d.d. per os, overeenkomend met een dosis van 50 mg./kg. lich. gew. In de larynx werden kleine papillomen gezien. De omgeving van de tracheotomie-opening en het distale deel van de trachea vertoonden veel papillomen. Vóór het begin van de kuur werden enkele papillomen uit de larynx verwijderd; gedurende de behandeling met aureomycine werd dit niet meer gedaan. Na het beëindigen van de therapie werden in de trachea papillomen gezien, die zich uitbreidden tot aan de bifurcatie. De papillomen zaten vooral aan de voorwand en aan de laterale wanden. Van een verbetering was dus zeker geen sprake. Ook in de loop van de volgende maanden werd geen verbetering in de toestand waargenomen.

Nadien werden geen bijzondere therapieën meer ingesteld. Patient komt nog steeds wekelijks voor contrôle. Afwisselend worden dan papillomen uit de larynx en trachea verwijderd, al naar gelang de uitbreiding van de papillomen het noodzakelijk maakt.

De stem kan alleen worden voortgebracht, wanneer de tracheacanule door een vinger wordt afgesloten. De stem heeft weinig klank, is spastisch hees (hyperfunctie) en zo nu en dan eventjes aphonisch. De spreekstem beweegt zich tussen b en d<sup>1</sup> (244—290) en ligt te hoog voor de leeftijd. Het zingen van een liedje kost patient veel moeite (Mevr. MOOLENAAR-BIJL). Toch verwondert het ons, dat deze stem, na zo vele ingrepen aan de larynx, nog zo goed is gebleven.

De jongen is ver in groei achter gebleven. Zijn lichamelijke ontwikkeling komt overeen met die van een jongen van  $\pm$  10 jaar. Intern onderzoek (afdeling Prof. VAN BUCHEM) bracht geen hormonale stoomissen aan het licht. Er waren geen leverfunctiestoornissen. De colon-inloop kon geen papillomen aantonen.

De ziektegeschiedenis van deze patient, die nu 16 jaar is, kan wedijveren met de meest hardnekkige gevallen, die in de literatuur te vinden zijn (HOLLINGER, LE JEUNE). De hardnekkigheid van de afwijking maakte het noodzakelijk 250 maal een laryngoscopie, tracheoscopie of bronchoscopie te verrichten. De grote uitbreiding van de papillomen is ook opvallend (uvula, tongrug, epiglottis, larynx, trachea en proximale deel der beide hoofdbronchi). De ernst van de afwijking bracht met zich mee, dat vele therapieën werden toegepast. Vooral in het beginstadium was de directe laryngoscopie en het plukken van papillomen een gevaarlijke behandeling, zodat andere behandelwijzen dienden te worden overwogen. Geen enkele heeft echter een blijvende genezing kunnen bewerkstelligen. Een tijdelijke verbetering werd bereikt door de röntgenbestralingen, colchicine en podophylline. Het naderen van de puberteitsleeftijd heeft tot nu toe nog geen wending ten goede met zich mee gebracht.

De geëxcideerde papillomen werden regelmatig door de patholoog-anatoom (Prof. VOS) onderzocht. Tot april 1956 luidde de uitslag steeds dat men hier met een rustig papilloom te maken had. De microscopische bevindingen van de op 24.1.1956 geplukte papillomen waren

echter: „Een brede laag plaveiselepitheel met eronder enig bindweefsel, waarin geen duidelijke infiltratieve groei is te zien. De plaveicellen echter toonden lichte atypie en nog al wat mitosen. De gevonden afwijkingen kunnen niet als maligne worden beschouwd. Toch is er zoveel activiteit, dat intensieve contrôle noodzakelijk is”.

Na de waarschuwing van de patholoog-anatoom is elk papilloom, dat geplukt werd, microscopisch onderzocht. Het beeld blijft nog steeds onrustig. (afb. 7). Infiltratieve groei werd nog niet gezien.

De behandelingen, die bij onze 23 patienten werden toegepast, worden in tabel 16 genoemd.

TABEL 16

Laryngofissuur . . . . .	2 patienten
Tracheotomie . . . . .	6 patienten
Chemocaustica . . . . .	5 patienten
Röntgenbestraling . . . . .	6 patienten
Endolaryngeale verwijdering . . . .	23 patienten
Podophylline . . . . .	4 patienten
Colchicine . . . . .	2 patienten
Hormoonbehandeling . . . . .	1 patient
Aureomycine . . . . .	2 patienten

De *laryngofissuur* bij de patienten H. M. no. 2 en 11 werd niet in onze kliniek verricht. Deze geschiedde bij de eerste patient op 28-jarige leeftijd. Nadien was de larynx een tijdlang rustig. Toen patient 41 jaar was, trad er een recidief op, dat in Groningen werd behandeld. Op de rechter stemband werd op het voorste één-derde gedeelte een papilloom gezien, dat per indirecte laryngoscopie werd verwijderd. Twee weken later kwam patient voor contrôle terug. Er werden geen afwijkingen meer gezien. Nadelige gevolgen van de laryngofissuur werden bij deze patient niet waargenomen: De larynx was ruim, littekenweefsel werd niet gezien en de stembandbewegingen waren normaal.

Patient H.M. no. 11 werd reeds op blz. 65 besproken. Ten gevolge van de laryngofissuur was hier een stenose van de larynx ontstaan.

*Tracheotomie* werd in de gevallen H.M. no. 3, 8, 10, 11, 19 en 21 verricht. In één geval, H. M. no. 21, was dit een spoedtracheotomie, omdat het kind na het plukken van papillomen asphyctisch werd. In de andere gevallen werd een tracheotomie verricht, omdat de patienten ambulant behandeld werden en er vanwege de hardnekkige en uitgebreide recidieven rekening moest worden gehouden met een



plotseling afsluiten van de luchtweg. Alle patienten kwamen regelmatig voor contrôle. De papillomen werden door middel van directe laryngoscopie verwijderd. Het verrichten van de tracheotomie werd bij onze patienten dus niet als een op zichzelf staande curatieve methode beschouwd.

Verschillende *chemocaustica* werden gebruikt. De papillomen van patient H. M. no. 1 werden door middel van directe laryngoscopie geplukt en aangestipt met zilvernitraat. Men had niet de indruk, dat door gebruik van het etsmiddel de recidieven werden beperkt. Nadat tien maal papillomen geplukt waren, trad er geen recidief meer op.

Bij patient H. M. no. 12 werd naast het zilvernitraat ook een 10 %-oplossing van zinkchloride gebruikt om het wondvlak te etsen. Het was zeven maal nodig een papilloom te verwijderen in het verloop van tien jaar. Patient had een congenitale lues met een positieve reactie van WASSERMANN. De microscopische praeparaten toonden het beeld van een papilloom. Specifieke kenmerken waren histologisch niet aanwezig.

Trichloorazijnzuur werd bij één patiente, H. M. no. 10, slechts enkele malen gebruikt. De papillomen verdwenen na aanstippen met dit middel niet. Roodrokend salpeterzuur werd in één geval aangewend. Het hanteren van dit bijzonder sterke causticum was zo moeilijk en gevaarlijk, dat van verder gebruik werd afgezien.

Het betrof hier een jongetje, dat tien jaar oud was, toen het onder behandeling kwam (H.M. no. 21). Aan de hals was een vergrote schildklier palpabel. Bij intern onderzoek werd een basaalmetabolisme van + 3 gevonden. Algemeen onderzoek leverde verder geen bijzonderheden op. Tensie 110/85. Op de huid werden geen wratten gezien. In oktober 1932 werd bij deze patient drie maal een papilloom van de linker en rechter stembed verwijderd. In het subglottische gebied bleek de larynx door druk van de schildklier vernauwd te zijn en de achterwand vertoonde een vaste zwelling. In november werd voor het eerst geprobeerd roodrokend salpeterzuur op de papillomen aan te brengen. Door sterke ontwikkeling van nitreuze dampen werd de poging gestaakt (er werd een metalen staafje als vehiculum gebruikt). In december 1932 werd opnieuw getracht roodrokend salpeterzuur te gebruiken. Het vehiculum werd in een glazen buisje, waardoor gezogen kon worden, in de larynx gebracht. De patient werd zeer benauwd en kreeg een stridor. Gedurende een week werd gestoomd. De stembeden en het subglottische gebied waren hyperaemisch. Het verdere verloop van de ziektegeschiedenis vermeldt nog een complicatie: In maart 1933 werd zeer vast weefsel van de achterwand van de larynx weggenomen. Ook uit het gebied onder de stembeden werd weefsel verwijderd. Hierbij trad plotseling adembelemmering op. Het gelaat begon te zwellen en vertoonde huidemphyseem. Dit breidde zich snel uit tot de hals, borst en bovenarmen. Er werd een spoedtracheotomie verricht. Het emphyseem is langzamerhand geresorbeerd. In oktober 1934 kon patient gedecanuleerd worden. De larynx was vrij van papillomen. In 1950 werd patient voor contrôle gezien: Er waren geen papillomen in de larynx aanwezig.

Wij hebben een geringe ervaring over etsende middelen. Deze zijn spaarzaam gebruikt, omdat de gegevens in de literatuur geen hoopvolle verwachtingen wekten en daarnaast op de gevaren van littekenvorming werd gewezen.

Aan zes patienten werd een röntgenbestraling gegeven (H. M. no. 3, 8, 10, 15, 19 en 20). Eén patiente (H. M. no. 8) werd in hoofdstuk V, (blz. 35) beschreven en een andere patient (H. M. no. 3) werd reeds eerder in dit hoofdstuk besproken (blz. 67).

Bij onze patienten werd, voorafgaande aan de röntgenbestraling, geen tracheotomie verricht, daar gedurende een bestraling de larynx zorgvuldig werd gecontroleerd. Bij geen enkele van de behandelde patienten was het noodzakelijk tijdens of onmiddellijk na de röntgentherapie deze operatie uit te voeren.

Een meisje van bijna vijf jaar (H.M. no. 10) kwam voor het eerst in augustus 1950 onder behandeling. Er bestond een uitgebreide papillomatose van de stembanden. Tevoren was patiente door een keel-neus-oorarts (elders) behandeld. Er werden toen grote tumor-massa's uit de larynx verwijderd, die histologisch het beeld van een papilloom te zien gaven. In overleg met de radioloog (Prof. KEYSER) werd besloten deze hardnekkig en uitgebreid recidiverende afwijking met röntgenstralen te behandelen. Het meisje kreeg röntgendieptetherapie op twee laterale velden van  $6 \times 8$  cm, dagelijks 100 r op ieder veld, tot een totale huiddosis van 2000 r per veld.

Na de bestraling van het meisje waren er minder papillomen te zien dan te voren, maar op de stembanden en in de subglottis zaten toch nog enkele tumoren. Drie maanden later kwam patiente voor controle terug: De gehele wand van de larynxingang was bezet met papillomen. Ook op de epiglottis zaten er enkele. Patiente werd opgenomen (21.12.1950). Gedurende veertien dagen werd nu om de andere dag een directe laryngoscopie verricht, waarbij de papillomen met podophylline werden aangestipt. Op 10 januari 1951 was de stem beter en het lumen van de larynx ruimer. Aan het einde van de kuur waren er minder papillomen te zien. Twee maanden later kwam patiente weer voor controle. Van een verbetering was geen sprake. Er waren veel papillomen en de stem was slecht. Om de andere dag werden er papillomen geplukt en na drie behandelingen was de ademweg weer ruim. Op 21 maart 1952 werd met een aureomycinebehandeling begonnen. Patiente kreeg gedurende vier weken 1000 mg. d.d. Op 24.3.1951 bestond er een stridor en moesten er papillomen worden geplukt. Gedurende de aureomycinetherapie is dit nog zes maal herhaald. Twee weken na het beëindigen van deze therapie had patiente alweer een stridor. Bij inspectie van de larynx was het falen van de aureomycinetherapie duidelijk: Op de ware en valse stembanden waren vele papillomen te zien. Na enkele malen papillomen geplukt te hebben, kwamen de stembanden weer goed in het zicht. Patiente kreeg toen een tweede serie röntgenbestralingen (15 juni 1951). Op twee laterale velden van  $6 \times 8$  cm werd dagelijks 100 r op ieder veld gegeven, tot een totale huiddosis van 2000 r per veld.

Na deze behandeling werd het patientje op 13 augustus teruggezien. Er bestond dyspnoe en op de ware en valse stembanden zaten vele papillomen. Een goed lumen was niet te zien. Daar nu twee seriën röntgenbestralingen geen resultaat hadden gegeven en ook de behandeling met podophylline en aureomycine geen invloed uitoefende, werd besloten een tracheotomie te verrichten. Het was te voorzien, dat de behandeling nog



lange tijd zou duren en dat er bij deze snelle groei steeds een totale afsluiting van de luchtweg dreigde.

Toen het larynxlumen weer ruim gemaakt was, werd patiënte ontslagen. In oktober 1951 kwam zij terug en opnieuw moesten er vele papillomen verwijderd worden.

In februari 1952 werden drie subcutane injecties van 0.1 mg. colchicine gegeven (om de andere dag één injectie). Hiervan werd geen resultaat gezien. De kuur werd in maart herhaald met een hogere dosering van  $3 \times 0.2$  mg. colchicine, maar ook deze behandeling gaf geen baat. Twee maanden later moesten er weer veel papillomen worden geplukt.

In maart 1953 werd het recidiveren der papillomen plotseling veel minder (het meisje wastoen  $7\frac{1}{2}$  jaar) en afen toe behoefde er slechts een klein papilloom te worden verwijderd.

Het patientje, nu bijna 12 jaar, is nog steeds onder behandeling. Het meisje komt regelmatig naar de kliniek (meestal één maal in de zes weken) om de larynx te laten inspecteren. Indien nodig wordt er een papilloom van de ware of valse stemband verwijderd.

De logopaediste (MEVR. MOOLENAAR-BIJL) onderzocht haar stem. Tijdens het onderzoek verviel patiënte telkens in aphonisch of bijna apbonisch fluisteren. Het spreken kostte moeite en ging met veel hyperfunctie gepaard. Patiënte heeft zich zwaar persen aangevend. Het maakte de indruk, dat het aanleren van een meer economische stemgeving wel mogelijk zou zijn.

De vierde patient (H.M. no. 15) was een man van 26 jaar, die op 22.6.1949 een behandeling met röntgenbestraling kreeg, omdat de larynxpapillomen steeds sneller en uitgebreider recideerden. Gedurende een half jaar waren er reeds papillomen geplukt. Voordat de röntgenbestraling begon, werden zoveel mogelijk papillomen verwijderd. De röntgendiepte-therapie werd gegeven op twee laterale halsvelden van  $6 \times 8$  cm, dagelijks 100 r op beide velden tot een totale huiddosis van 550 r van links en 400 r van rechts. Bovendien werd een mediaan voorveld van  $6 \times 8$  cm bestraald, dagelijks 150 r tot een totale huiddosis van 2250 r. Na de bestraling waren er veel minder papillomen aanwezig. Op beide stembanden en op de epiglottis werden enige kleine tumoren gezien. Deze werden verwijderd. Tot vier maanden na het beëindigen van de bestraling werden niet meer zulke snelle en uitgebreide recidieven als voordien waargenomen. In dit geval mag men aannemen, dat de röntgentherapie een gunstige invloed heeft uitgeoefend.

De vijfde patient (H.M. no. 19) was een kind van  $1\frac{1}{2}$  jaar. Elders was reeds een tracheotomie verricht. Nadat een grote papilloommassa verwijderd was, kon het kind weer gedecanuleerd worden. Toen er uitgebreide recidieven optraden, werd het kind naar de Groninger kliniek verwezen. In de larynx werden op beide ware en valse stembanden en op de epiglottis veel papillomen gezien. Hoewel men het resultaat van een röntgenbestraling twijfelachtig vond, werd samen met de radioloog (Prof. KEYSER) toch tot bestraling overgegaan. De bestraling zou in narcose geschieden. Het kind kreeg rectaal paraldehyd toegediend (begonnen 3.7.1950). Op 8.7.1950 leek de toestand van de larynx veel verbeterd. Door het optreden van een heftige diarree, die aan de toediening van het paraldehyd werd geweten, moest de bestraling enkele dagen worden onderbroken. De röntgendieptetherapie werd op twee laterale halsvelden van  $8 \times 10$  cm gegeven, op ieder veld totaal 900 r, dagelijks 150 r op één veld. Op 27.7.1950 werd de bestraling hervat. Het kind kreeg nu 700 mg. penthotal toegediend. Na enkele dagen ontwikkelde zich weer een diarree. Daar nu ook het aantal leucocyten plotseling sterk begon te dalen, werd de bestraling gestaakt (3.8.1950). Op twee laterale halsvelden van  $8 \times 10$  cm werd op ieder veld 600 r gegeven, dagelijks 150 r op ieder veld. In de larynx waren op 17.8.1950 nog enkele papillomen in de achterste commissuur te zien. Een week later werd het kind uit de kliniek ontslagen. 14 november 1950 werd het kind plotseling asphyctisch. De keel-neus-oorarts (elders) verrichtte voor de tweede maal een tracheotomie. Toen het kind in de Groninger kliniek onderzocht werd, bleek de larynx weer vol met papillomen te zitten.

Gedurende 16 weken werden de papillomen om de andere dag met podophylline aangestipt. Na één week zag men de papillomen kleiner en bleker worden. Tijdens de behandeling met podophylline werden zeven maal enkele papillomen verwijderd, omdat deze met podophylline niet geheel verdwenen. Aan het einde van de behandeling was het lumen van de larynx ruim. Decanuleren was nog niet mogelijk. Op 28 november 1951 werd het kind voor controle gezien: De ware en valse stembanden toonden een fraai beeld en de stembandbewegingen waren normaal. 14 januari 1952 kon het kind gedecanuleerd worden. Nadien is geen recidief meer opgetreden. Bij controle in januari 1958 bleek patientje een over het algemeen behoorlijk bruikbare stem te hebben. De spreekstem beweegt zich tussen  $dis^1$  en  $f^1$  (Mevr. MOOLENAAR-BIJL).

De röntgenbestraling is in dit geval niet volledig uitgevoerd. De papillomen werden niet tot verdwijnen gebracht. Het is moeilijk te beoordelen of tijdens de verdere behandeling het podophylline of het plukken de doorslag heeft gegeven bij het bereiken van het goede resultaat. Het bleker en kleiner worden van de papillomen geeft geen aanleiding om aan het podophylline de genezende invloed toe te schrijven. Bij andere patienten, bij wie podophylline geen succes had, werden deze veranderingen ook waar genomen, terwijl korte tijd later weer groei optrad.

In het zesde geval, H.M. no. 20, waar röntgentherapie werd toegepast, bestond een uitgebreide, snel recidiverende larynxpapillomatose. De patiente was een meisje van vijf jaar. Op 9.10.1950 werd met de bestraling begonnen. Patiente kreeg röntgendieptetherapie op twee laterale halsvelden van  $6 \times 8$  cm, dagelijks 100 r op beide velden, tot een totale huid dosis van 2150 r per veld. De 23ste november was de stem reeds veel beter. Het slijmvlies van de larynx was hyperaemisch. In de voorste commissuur werden papillomen gezien. Na de laatste bestraling waren deze papillomen nog aanwezig en ook nog twee maanden later. Aanstippen met podophylline bracht geen verandering (werd vier maal gedaan). Bij controle in februari 1951 bleek, dat de papillomen in de voorste commissuur groter geworden waren. Deze werden verwijderd en nadien werd de voorste commissuur met podophylline aangestipt (om de andere dag, in totaal zes maal). 7 maart werd patiente ontslagen en op 23 maart en 17 april waren geen papillomen te zien. Eind april 1951 begonnen er zich weer papillomen te ontwikkelen. Om de vier weken werden er enkele verwijderd; op 19 september zelfs zeer veel. Nadien werden om de twee of vier weken enkele papillomen geplukt. In februari 1952 leek de toestand rustig. Er werden toen nog drie subcutane injecties met 0.1 mg. colchicine gegeven (om de andere dag één injectie). Drie dagen na de laatste injectie was er nog een groot papilloom op de rechter stemband te zien. Het papilloom werd weggenomen. Op 8 april werd nog een kuur van drie injecties met colchicine gegeven: 0,2 mg. subcutaan, om de andere dag. Twee maanden later, 12 juni 1952, en ook op 15 juli werden enkele papillomen geplukt. Nadien is de larynx rustig gebleven. In mei 1956 was de stem van het meisje helder en in de larynx waren geen papillomen te zien. In dit geval werd met de röntgenbestraling dus ook geen genezing verkregen. Na de bestraling waren de recidievengedurende enkele maanden niet meer zo uitgebreid, maar later moesten met vrij korte tussenpozen (twee tot vier weken) weer papillomen worden verwijderd. Van het aanstippen met podophylline mocht in dit geval niet veel worden verwacht, omdat dit slechts enkele malen gebeurde. Toen de papillomatose in februari 1952 in een rustige phase kwam, werd colchicine gegeven. Of de uit-

eindelijk verkregen genezing te danken is aan dit middel, is moeilijk te beoordelen, omdat vóór en na de behandeling papillomen werden geplukt.

Bij controle in december 1957 toonden beide stembanden een zeer geringe vaatinjectie. Onregelmatigheden waren er niet te zien. De stem van dit meisje bewoog zich ongeveer tussen c<sup>1</sup> en g<sup>1</sup> en was buigzaam zonder een spoor van heesheid of schorheid (Mevr. MOOLENAAR-BIJL).

De resultaten van de röntgenbestraling bij de zes patienten kunnen als volgt worden samengevat.

TABEL 17

		resultaat
H.M. no. 3	1e serie bestralingen	recidief na 2 maanden
H.M. no. 8	2e serie bestralingen	recidief na 5 maanden
	volwassene, maligne degeneratie.	
	1e serie bestralingen	recidief na 2 maanden
	2e serie bestralingen	recidief na 4 maanden
	3e serie bestralingen	recidief na 8 maanden
H.M. no. 10	1e serie bestralingen	recidief na 3 maanden
	2e serie bestralingen	recidief na 2 maanden
H.M. no. 15	volwassene 1e serie bestralingen	gunstig?
H.M. no. 19	volledige bestraling?	recidief na 4 maanden
H.M. no. 20	1e serie bestralingen	recidief na 5 maanden

De therapie met podophylline, colchicine, aureomycine en dimenformon werd in de ziektegeschiedenissen H.M. no. 3, 10, 19 en 20 reeds beschreven. De resultaten worden in tabel 18 kort samengevat.

TABEL 18

H.M. no.	Behandeld met			
	podophylline	colchicine	aureomycine	dimenformon
3	geen invloed	geen invloed	1e× geen invloed (met plukken) 2e× geen invloed	Geen invloed Toename van de groei?
10	recidief na 2 mnd.	1e× geen invloed 2e× geen invloed	recidief na 2 weken	
19	goed? (met plukken)			
20	geen invloed	1e× geen invloed 2e× geen invloed		

De besproken therapieën hebben dus wel bijzonder weinig goede resultaten bij onze patienten opgeleverd. Zoals uit de ziektegeschie-

denissen blijkt, betrof het hier een groep van hardnekkige gevallen. De waarde van de verschillende therapieën voor de larynxpapillomatose in het algemeen kan aan de hand van onze ervaringen niet goed worden beoordeeld, omdat alleen de hardnekkige gevallen met de bijzondere therapieën werden behandeld.

Bij de overige patienten (H.M. no. 2, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 22 en 23) werden de papillomen door middel van directe laryngoscopie met forceps verwijderd. Andere behandelingen werden bij deze patienten niet toegepast. De patienten H.M. no. 2, 11 en 18 werden respectievelijk reeds op blz. 70, 65 en 66 besproken.

Patient H.M. no. 4 was een man van 53 jaar, die sinds ruim zeven weken last had van heesheid. Als melkrijder was hij steeds in weer en wind en hij was vaak verkouden. De heesheid bleef nu echter langer bestaan dan gewoonlijk. Op het middengedeelte van de rechter stemband zat een papillomateuze tumor met een intact oppervlak. De stembandbewegingen waren normaal. Het larynxslijmvlies was hyperaemisch. De linker valse stemband was gezwollen, waardoor een groot gedeelte van de ware stemband niet was te zien. De tumor werd met forceps verwijderd. Microscopisch onderzoek: papilloom; maligne kenmerken waren niet aanwezig. Na de verwijdering van het papilloom bleef de stem nog geruime tijd hees. De logopaediste (Mevr. MOOLENAAR-BIJL) vond een spastische heesheid en een veel te hoge ligging van de stem. Gehooruitschakeling met een lawaaitrommel gaf geen verandering. Frontale druk op het thyreoid deed echter een goedklinkende, lage stem optreden. Patient werd geadviseerd deze oefening zelf te doen.

Bij controle van de larynx bleek er onder de rechter stemband, op de plaats waar de geëxcideerde tumor had gezeten, nog een rest van het papilloom te zitten. Toen dit was weggenomen, verbeterde de stem snel. Drie maanden later was er geen recidief te zien en de stem was normaal.

In december 1957 werd patient nogmaals ter controle gezien. De stembanden toonden een geringe injectie (patient had de avond te voren een bruiloft gevierd). Er waren geen papillomen aanwezig. De stembandbewegingen bij phoneren en ademen waren symmetrisch. Over de stem zei Mevr. MOOLENAAR-BIJL: In het begin van het gesprek helder en normaal van toonhoogte (172—217 Hz). Naarmate patient langer spreekt, wordt de kwaliteit van het geluid minder gaaf, de toonhoogte stijgt en komt in het overgangsgebied van de registers, waardoor de klank wankelend en korrelig wordt. Patient zelf is tevreden over zijn stem en deze is over het geheel genomen ook inderdaad zeer behoorlijk van klank.

Patient H.M. no. 5 was een jongetje van twee jaar. Er bevonden zich multiple papillomen op beide stembanden. De stem was hees en de laatste tijd was de jongen af en toe benauwd. In een tijdsverloop van negen jaren werden door middel van directe laryngoscopie twaalf maal papillomen geplukt. Bijzonderheden deden zich tijdens de behandeling niet voor. Na het elfde jaar traden er geen recidieven meer op.

Patient H.M. no. 6 was een man van 68 jaar. Hij was reeds vroeger voor een papillomatose van de stembanden behandeld. De stem was slecht, patient kon alleen maar fluisteren. Op beide valse en ware stembanden, op de epiglottis en in het subglottische gebied werden papillomen gezien. Histologisch werd de diagnose bevestigd. In enkele zittingen werden de papillomen verwijderd. Zes maanden later kwam patient wegens

toenemende klachten over heesheid weer naar de kliniek. Er bleek een recidief te bestaan. Patient is niet meer teruggekomen om voor behandeling te worden opgenomen.

Patient H.M. no. 7 kwam onder behandeling, toen hij 16 jaar was. De jongen had diphtherie op vierjarige leeftijd en was nadien hees gebleven. In de voorste commissuur werd bij spiegelen van de larynx een papillomateuze tumor gezien. Dit solitaire papilloom werd verwijderd. De diagnose werd histologisch bevestigd. Patient is niet meer voor controle teruggekomen.

Patiënte H.M. no. 9 was een meisje van vijf jaar, dat sinds ongeveer anderhalf jaar hees was. Vijf maanden geleden had patiënte kinkhoest gehad; de heesheid was nadien toegenomen. Bij opname was er een duidelijke in- en expiratoire stridor. Het patientje kon slechts fluisterend spreken. Tijdens de opname, die drie weken duurde, werden drie maal door middel van directe laryngoscopie enkele papillomen van beide ware stembanden met forceps verwijderd. Een half jaar later kwam patiënte ter controle. De larynx zag er normaal uit.

Een man van 44 jaar, H.M. no. 13, had sinds twee jaar klachten over heesheid. Hij was arbeider in een chemische fabriek, waar hij veel last had van stof en van dampen. Bij onderzoek werd een solitair papilloom in de voorste commissuur gevonden. Histologisch werd de diagnose bevestigd. Patient is 2½ jaar onder behandeling geweest, gedurende welke periode vijf maal een solitair recidiverend papilloom werd verwijderd. De eerste maal was de tumor gelocaliseerd in de voorste commissuur, de andere malen steeds op het voorste derde gedeelte van de rechter stemband. Na de laatste behandeling in 1954 is deze patient in december 1957 nog eens ter controle gezien. De rechter stemband toonde toen een geringe injectie. Het voorste gedeelte van de stemband was iets verdikt. Er was geen papilloom te zien. Bij phoneren waren de stembanden niet strak gespannen en sloten niet fraai. De stem (Mevr. MOOLENAAR-BIJL) had een licht schor, wat dofbeslagen karakter. Patient spreekt eentonig en articuleert wat onduidelijk (hij heeft ook een perceptiedoofheid). Stemomvang van 108—258 Hz.

Bij een meisje van elf maanden, H.M. no. 14, was na een verkoudheid de stem hees gebleven. Op beide stembanden werden multiple papillomen gezien. Ook bij dit meisje bestond de behandeling uitsluitend uit het plukken der papillomen. In totaal zijn er tien maal papillomen verwijderd in een tijdsverloop van zes maanden. Anderhalf jaar later was er nog geen recidief opgetreden.

Een meisje van vier jaar, H.M. no. 16, werd behandeld voor een recidief van een larynx-papillomatose, die voor twee jaar elders was behandeld. Sinds twee maanden was het patientje weer hees en bij inspanning ontstond dyspnoe. Bij directe laryngoscopie werd een sterke papillomatose van de gehele larynxingang gezien. De stembanden waren niet zichtbaar. Bij deze uitgebreide afwijkingen werden vijf maal (gedurende twee maanden) papillomen met forceps verwijderd. Gedurende de behandeling werd even gevreesd voor een uitbreiding naar de tongbasis, omdat men hier één papilloom zag ontstaan. Toen dit werd verwijderd, is geen recidief meer opgetreden.

Een jongen, die op 9-jarige leeftijd onder behandeling kwam, H.M. no. 17, is een voorbeeld, dat recidieven wel met bijzondere hardnekkigheid kunnen optreden, maar geen grote uitgebreidheid behoeven te krijgen. De patient is nog onder behandeling. Tijdens deze behandeling, die nu 4½ jaar duurt, werden 30 maal papillomen van de ware en valse stembanden en van de epiglottis verwijderd. In het begin van de ziekte moesten wekelijks papillomen worden geplukt. Na ongeveer twee maanden kwam de papillo-

matose tot rust, maar verdween niet geheel. Soms was het gedurende vele maanden niet nodig om papillomen te verwijderen, maar af en toe groeiden kleine verhevenheden op de stembanden weer tot grote papillomen uit. Deze patient wordt ook door de logopaediste (Mevr. MOOLENAAR-BIJL) behandeld: De stem was altijd dof, hees en geperst en had weinig klank. De spreekstem lag tussen b en e<sup>1</sup> (244—325 Hz). De laatste tijd trad een grote verbetering in: De stem is helderder dan hij ooit geweest is en is bijna normaal te noemen. De spreekstem beweegt zich nu tussen a en d<sup>1</sup> (217—290 Hz) en is dus wat gezakt (invloed van de mutatie?).

Patient, H.M. no. 22, was een man van 34 jaar, vertegenwoordiger van beroep. Tien jaar geleden en vier jaar geleden waren er papillomen van de stembanden verwijderd. Eén week vóór de opname was er een sterke heesheid ontstaan. Bij onderzoek werden op de linker stemband twee luciferkopgrote tumoren gezien. Door middel van directe laryngoscopie werden de papillomen verwijderd. Histologisch onderzoek gaf het beeld te zien van benigne papillomen. Een maand later werd patient voor contrôle gezien: De stembanden waren vrij van papillomen. De larynx is nadien rustig gebleven. Bij contrôle in november 1957 vertoonden de stembanden geen papillomen. Patient had over het algemeen een normale stem. Na een lang gesprek zakte de kwaliteit van de stem iets af (Mevr. MOOLENAAR-BIJL).

Een landarbeider van 24 jaar, H.M. no. 23, had sinds enige maanden klachten over heesheid, die bij onderzoek veroorzaakt bleek te worden door een solitaire, grijs-witte papillomateuze tumor op de linker stemband dicht bij de voorste commissuur. Histologisch onderzoek wees uit, dat het hier weer een papilloom betrof. Na verwijdering recidiveerde het papilloom nog twee maal op dezelfde plaats. Van het middelste gedeelte van de linker stemband is ook twee maal een solitair papilloom verwijderd.

Tijdens de behandeling ontstonden bij deze patient wratten aan de handen. Op twaalfjarige leeftijd had patient ook wratten gehad, die na vier jaar spontaan verdwenen. In de voorste commissuur bleef een kleine verhevenheid bestaan, die moeilijk verwijderd kon worden. De stem werd door de aanwezigheid van de kleine oneffenheid weinig beïnvloed. Zeven jaar na de laatste behandeling was het beeld van de larynx nog hetzelfde. De stembanden bewogen normaal en de stem was goed.

TABEL 19. 22 patienten (1 patient onbekend)

aantal patienten	leeftijd eerste symptoom	aantal behandelingen									
		1	2	3	5	7	10	12	30	50	250
10	0 t/m 5	x <sup>a</sup>		x	x	x	x	xx	xx*	x*	
5	6 t/m 10					x	xx*		x*		x*
0	11 t/m 15										
0	16 t/m 20										
2	21 t/m 25			x	x <sup>a</sup>						
2	26 t/m 30	x <sup>a</sup>						x			
0	31 t/m 35										
0	36 t/m 40				x <sup>a</sup>						
1	41 t/m 45								x <sup>†</sup>		
1	46 t/m 50										
1	51 t/m 55		x								

<sup>a</sup> = solitair papilloom. † = overleden. \* = nog onder behandeling.

Het aantal behandelingen (waarbij door middel van directe laryngoscopie papillomen met forceps werden verwijderd), dat per patient nodig was, voordat van genezing kon worden gesproken, wordt weergegeven in tabel 19.

Uit tabel 19 blijkt nog eens, dat de hardnekkigste gevallen bij kinderen voorkomen, maar dat in sommige gevallen ook van een snelle genezing sprake kan zijn. Bij de groep volwassenen ziet men ook de multiple vorm van de larynx-papillomatose. De ziekte kan bij volwassenen hardnekkig recidiveren, maar meestal waren minder behandelingen nodig dan bij de juveniele vorm.



## HOOFDSTUK VIII

### Stembandpolypen

De naam „polypus” werd in de oudheid gegeven aan gezwellen, die met een steel aan de onderlaag vast zaten. Niet alleen tumoren van de huid en slijmvliezen, maar ook vastzittende bloedstolsels werden zo genoemd (bijvoorbeeld polypus cordis). Tumoren, waarvan de steel niet zo duidelijk was te zien, werden ook vaak met polyp aangeduid. Voordat men trachtte de tumoren histologisch te classificeren (ROKITANSKY, VIRCHOW) noemde men vele tumoren van de larynx „polyp”, zonder dat dit enige aanwijzing gaf over de aard van de tumor. Met behulp van het microscoop kon later een scheiding worden gemaakt tussen benigne en maligne tumoren. De histologie van de benigne tumoren bleef evenwel nog lange tijd moeilijkheden opleveren. De beschrijving van angiomen, lipomen en papillomen kwam bij de meeste schrijvers wel overeen, maar afwijkingen beschreven als fibroïd, week fibroom, fibroangioom, slijmpolyp, polype muqueuse etc. bleven een onduidelijk omschreven groep. Raadpleegt men de laryngologische literatuur, dan ziet men, dat met het woord polyp ook heden ten dage nog verschillende afwijkingen worden bedoeld. Sommige patholoog-anatomen (o.a. ANDERSON) noemen gesteelde tumoren een polyp, wanneer deze van cilinderepitheel uitgaan. De macroscopische bouw van deze tumoren kan gelijken op een huidwrat of een larynxpapilloom. Een tumor met dezelfde vorm, maar uitgaande van overgangsepitheel (urineblaas), wordt papilloom genoemd.

Eerst zullen de opvattingen worden besproken, die in de loop der tijden over de aard der stembandpolypen hebben bestaan. Het blijkt, dat de histologische beelden aanvankelijk als fibroom en dus als neoplasma werden geduid. Later vroeg men zich af of men aan de verschillende beelden, waaronder een stembandpolyp zich kan voordoen, afzonderlijke benamingen diende te geven of dat men deze onder één naam kon samenvatten.

In het werk van EHRMANN „Histoire des polypes du larynx” van 1850 is reeds een histologische beschrijving van polypen te vinden. Voor zover ik heb kunnen nagaan, is dit de oudste publicatie, waar uitvoerig op het microscopische beeld wordt ingegaan. Uit de



macroscopische afbeeldingen en de beschrijvingen blijkt, dat met „polyp” ook het papilloom wordt bedoeld. „De vorm en de samenstelling van de polypeuze tumoren”, schrijft EHRMANN, „is wisselend; vaak zijn ze rond, soms hobbelig van oppervlak, samengevoegd in trossen, gekorrelt, in kwabjes verdeeld, meestal gesteeld, solitair of multiple en zelden bevatten ze vaten van groot formaat”. Wanneer EHRMANN over de histologie spreekt, komt dit ook tot uiting.

De eerste beschrijving doet denken aan het microscopische beeld, dat wij stembandpolyp willen noemen (zie blz. 94): „Le polype du larynx est formé tantôt par du tissu fibreux ou fibrocelluleux, et d'autre fois par tous les éléments réunis, mais modifiés, de la membrane muqueuse. Lorsque la tumeur appartient à la première espèce, elle se présente sous la forme d'une masse assez dense et serrée, semblable à celle que l'on rencontre dans les tumeurs fibreuses accidentelles, proprement dites; en cela le tissu de ces sortes de polypes peut être assimilé à celui des ligaments de la glotte ou de leur plus proche voisinage; aussi voit-on des pédicules de ces tumeurs partir des prolongements fibreux et s'introduire jusque dans la trame fibreuse des cordes vocales, observation qui déjà a été faite par ALBERS. Le tissu de ces tumeurs est parcouru par des vaisseaux sanguins extrêmement déliés, et leur enveloppe externe est constituée par une couche mince de membrane muqueuse altérée”.

Met het tweede beeld tekent EHRMANN de microscopische bevindingen bij het onderzoek van een papilloom.

ROKITANSKY (1851) besprak het werk van EHRMANN in de Duitse literatuur, maar toch vond men zijn mening later niet als regel in de handboeken vermeld.

FOERSTER (1854) deelde de tumoren van de larynx als volgt in:

1. Fibroïde.
2. Schleimpolypen.
3. Papillargeschwülste.
4. Epithelialkrebs.
5. Carcinoma fibrosum et medullare.

De „Fibroïde” werden omschreven als kleine noduli in de submucosa, of, wanneer ze groter waren, als polypachtige nodi. Verder konden het grote diffuse massa's zijn, die van het perichondrium uitgingen. De „Schleimpolypen” beschreef hij als „bestehend aus der Hypertrophischen und durch seröse oder colloïdartige Flüssigkeit

ausgedehnten Schleimhaut" en hij voegde er aan toe: „Beim Abschneiden entlehrt sich die (wahrscheinlich in den Schleimdrüsen gebildete) Flüssigkeit und der Polyp collabirt". Waarschijnlijk komt de slijmpolyp, die FOERSTER beschreef, overeen met het beeld, dat wij met de stembandpolyp aanduiden. Door het ontbreken van een histologische beschrijving is het niet duidelijk wat FOERSTER onder „Fibroïde" verstond.

RÜHLE (1861) noemde het woord „polyp" wel bij zijn bespreking van de larynxtumoren, maar gaf geen histologische beschrijving.

Een belangrijke bijdrage werd door MACKENZIE geleverd (1871). Zijn indeling was als volgt:

1. Papillomata.
2. Benign epithelial growths.
3. Fibromata.
4. Fibrocellular Growths or Mucous Polypi.
5. Myxomata.
6. Lipomata.
7. Fasciculated Sarcomata  
    spindle cell sarcoma,  
    fibroplastic tumour (LEBERT),  
    recurrent fibroïd (PAGET),
8. Cystic Tumours.
9. Adenomata.
10. Compound Growths.
11. Other kind of Growths.

MACKENZIE onderscheidde dus reeds meer soorten tumoren. In het bijzonder interesseert ons wat hij onder „benign epithelial growths", „fibromata", „fibrocellular growths (or mucous polypi)" en „myxomata" verstond. MACKENZIE schonk veel aandacht aan de histologie, maar de gegevens maken het vaak niet mogelijk om een scherp omlijnd beeld van de verschillende tumoren te vormen. MACKENZIE liet zich door het volgende richtsnoer leiden: „In my 100 tabulated cases, I have classed each tumour under the head of its predominating constituent". „Benign epithelial growths" noemde hij die afwijking, waarbij geen sterkere papillenvorming, maar vorming van continue lagen met meer of minder golvend karakter optrad. Hij noemde het een hypertrophie van het normale epitheel, zodat waarschijnlijk hiermee de pachydermie of de leukoplakie werd bedoeld. Onder de

honderd gevallen, die MACKENZIE beschreef, kwam geen enkele tumor voor, die geheel myxomateus was. Eén „fibrocellular growth” was voor een klein gedeelte myxomateus. Hieruit volgt, dat de overige tumoren in het geheel geen myxomateus weefsel vertoonden. Deze mededeling is belangrijk, omdat latere schrijvers een groot gedeelte van hun gevallen myxoom of myxomateuze tumor noemden (FAUVEL). De scheiding tussen „fibromata” en „fibrocellular growths (or mucous polypi)” werd histologisch niet duidelijk aangegeven. Het valt verder nog op dat MACKENZIE de fibromen, wat de frequentie van voorkomen betreft, op de papillomen liet volgen: In 11 gevallen vond hij een fibroom, daarentegen in 5 gevallen een „mucous polyp”. De tegenwoordige statistieken tonen, dat fibromen veel zeldzamer zijn en „mucous polyps” vaker voorkomen. Het vermoeden rijst dus, dat MACKENZIE die gevallen fibroom noemde, die eerder de naam „mucous polyp” verdienden. „When examined microscopically, they are seen to consist of bundles of white fibres, diverging and interlacing in various directions and are generally covered with several epithelial layers”. Even verder schreef hij: „Occasionally the homogeneous basis substance has not undergone fibrillation, and we then find amorphous masses of a coagulated proteïne compound”. Hieruit blijkt, dat MACKENZIE wel echte fibromen heeft waargenomen, maar tot die groep ook afwijkingen rekende, waar bindweefsel samen met „amorphous masses of a coagulated proteïne compound” voorkwam. Het verschil met een „fibrocellular growth (or mucous polyp)” was moeilijk te maken: „They consist of more or less perfectly developed fibrocellular tissue and have diffused through their substance a greater or less quantity of serous-like fluid”. Om de microscopische structuur van deze polypen duidelijker te maken, haalt MACKENZIE de beschrijving van PAGET (1870) aan: „They consist of delicate fibrocellular tissue in fine undulating and interlacing bundles of filaments. In the interstitial liquid, or half liquid substance, nucleated cells appear, imbedded in a clear or dimly granular substance; and these cells may be spherical or elongated, or stellate; imitating all the forms of such as occur in the natural embryonic fibrocellular tissue; or, the mass may be more completely formed of fibrocellular tissue, in which, on adding acetic acid, abundant nucleï appear. In general the firmer the polypus is, the more perfect, as well as the more abundant, is the fibrocellular tissue”. Het histologische beeld van de stembandpolyp was dus wel

bekend. In sommige gevallen, wanneer de stembandpolyp een bepaald fibreus beeld vertoonde, werd echter gesproken van een fibroom.

MACKENZIE heeft deze moeilijkheden waarschijnlijk zelf ook ingezien, want in de Duitse vertaling van zijn handboek van 1880 gebruikte hij een andere indeling voor de larynxtumoren, die hij in het algemeen polypen noemde. In deze indeling komen de „fibrocellular growths (or mucous polypi)” niet meer voor. De fibromen worden nu verdeeld in vaste en weke fibromen: „Unter dem Mikroskop bestehen die harte Fibromen aus Bündeln weisser, divergirender und sich in verschiedenen Richtungen kreuzenden Fasern, welche von mehreren epithelialen Schichten bedeckt sind. Die weiche Fibrome bestehen aus mehr oder weniger entwickelten fibro-cellulösen Gewebe, in dessen Substanz eine grössere oder kleinere Quantität seröser Flüssigkeit enthalten ist”.

Door FAUVEL werd in 1876 de naam myxoom aan de stembandpolyp gegeven. „Polyp” noemde hij die tumoren, welke niets gemeen hadden met tuberculose, syphilis en maligne gezwellen. Zijn indeling was als volgt:

1. Papillomen.
2. Myxomen.
3. Epitheliomen.
4. Fibromen.
5. Angiomen.
6. Sarcomen en
7. Cysten.

Fibromen waren volgens FAUVEL: „composées de faisceaux de tissu fibreux entrecroisés, contenant des cellules plasmatiques avec des prolongements”. Uit de tekening, die FAUVEL van deze afwijking maakte, blijkt dat men tegenwoordig ook deze benaming zou gebruiken en dat FAUVEL met de naam fibroom niet de stembandpolypen bedoelde. Een indeling in vaste en weke fibromen vindt men bij FAUVEL niet.

Terwijl de vorige schrijvers het voorkomen van een myxoom zeldzaam achtten, vond FAUVEL 53 myxomen onder 300 laryxtumoren. De tekening, die hij van de microscopische bevindingen maakte, laat duidelijk stervormige cellen zien met lange uitlopers. FAUVEL schreef: „Ils sont constitués par un réseau de vaisseaux capillaires à larges mailles

contenant des globules rouges. Dans les mailles vasculaires existe le tissu muqueux qui présente de grandes cellules pâles, fusiformes ou anastomosées par de nombreux prolongements”.

De bevindingen van FAUVEL zijn niet overtuigend. In de eerste plaats toonde hij de muceuze substantie niet door een chemische kleuring aan (zoals EPPINGER in 1880 reeds opmerkte) en in de tweede plaats hebben latere laryngologen nooit meer een zo groot percentage myxomen onder de larynxtumoren waargenomen. Men twijfelt er nu zelfs aan of een echt myxoom in de larynx kan voorkomen. HASLUND (1876) vermeldde enkele patienten, bij wie hij een myxofibroom verwijderde. De histologische bevindingen werden niet medegedeeld.

Een belangrijke histologische studie verscheen van EPPINGER (1880). Hij heeft het begrip „metamorphosen” voor de vele beelden, waaronder een stembandpolyp kan voorkomen, ingevoerd. Hier volgt de indeling van EPPINGER:

A. Bindweefselgezwellen

1. fibroom
  - a. papillair fibroom
  - b. tubereus fibroom
2. lipoom
3. sarcoom
4. lymphoom

B. Epitheliale gezwellen

1. adenoom
2. carcinoom

C. Organoïde gezwellen

1. polyp
2. cysten
3. schildklierweefselgezwellen.

Met het papillair fibroom bedoelde EPPINGER het papilloom. Het fibroma tuberosum beschrijft hij als volgt: „Die grösste Verschiedenheit bietet das Fibroma tuberosum in Bezug auf seine histologische Zusammensetzung dar, so dass es in dieser Beziehung dem Nasenpolypen allein an die Seite gestellt werden kann”. Om de vele variaties in het histologische beeld te verklaren, schrijft hij: „Der Grund hierfür mag wohl in der exponierten Lage, in der Eigenthümlichkeit des Hervorwachsens, und endlich in den baldigen Gestieltsein gesucht

werden. Da die einzelnen histologischen Veränderungen auf mechanische Momente zurückgeführt werden müssen, so können dieselben nur als Metamorphosen gelten.”

EPPINGER beschreef, dat grote holten, gevuld met een sereuze vloeistof of met rode bloedlichaampjes in een fibroma tuberosum kunnen voorkomen. Ook vermeldde hij het voorkomen van hyaliene, thrombi en haemorrhagieën. Namen als fibroma areolare, fibroma canalisatum, myxofibroom, myxoma hyalinum en fibroma haemi-angiëctaticum verving hij door „metamorphosen van het fibroma tuberosum”. Het is de verdienste van EPPINGER, dat hij de verschillende beelden heeft herkend en onder één naam heeft samengevoegd.

Het woord „polyp” werd door EPPINGER ook nog gebezigd: „Unter demselben hat man nur jene Geschwulstform zu verstehen, bei der es sich um eine circumscripte Hyperplasie der Schleimhaut und des submucösen Bindegewebes zugleich handelt, und an der alle Elemente dieser beiden Gewebsschichten theilnehmen”. Deze polypen bevatten klierweefsel als kenmerkend bestanddeel: „Man kann sich vielleicht vorstellen, dass gerade die Vergrößerung der Schleimdrüsen Anlass gibt zu einer gleichmässigen Hyperplasie des Lagers, in dem sie sich befinden, wenn sie an Stellen sitzen, die im Folge des durchziehenden Luftstromes einer grösseren Zerrung ausgesetzt sind”.

De onderzoekingen over het oedeem van de larynx en van de stembanden in het bijzonder (BICHAT, 1796, SESTIER, 1852, HAJEK, 1891, FRÄNKEL, 1894, REINKE, 1895) zijn ook van belang. Tussen de beide lineae arcuatae is het epitheel van de ware stembanden niet vast met de submucosa verbonden. Er tussen in bevindt zich fijn vezelig bindweefsel: de laag of de ruimte van REINKE. Het epitheel kan hierdoor gemakkelijk over de onderlaag schuiven (REINKE) en biedt ruimte voor oedeemvorming. Gelocaliseerd oedeem van de stembanden kon niet alleen experimenteel tot stand gebracht worden (HAJEK, REINKE), maar werd later ook als klinisch beeld herkend: het stembandoedeem van REINKE. Sommige schrijvers menen (FRIEDBERG, SEGALL), dat oedeem in de laag van REINKE aanleiding kan geven tot het ontstaan van een stembandpolyp.

CHIARI (1895) gaf een kritiek op het werk van EPPINGER. Hij vond bij 38 stembandpolypen dezelfde histologische beelden als EPPINGER, maar wilde ze op een andere manier verklaren en benoemen. CHIARI kon van twee polypen, die bij secties werden gevonden, seriecouples

maken. Hij vatte zijn mening als volgt samen: „Die von mir untersuchten Stimmbandgeschwülstchen bestehen nur aus denselben Geweben wie das Stimmband; das Bindegewebe ist nirgends in Form eines Knotens gegen die oberflächlichen Schichten des Tumors abgegrenzt; daher darf man sie nicht als Fibrome ansehen, sondern nur als umschriebene Hypertrophien aller oberflächlichen Schichten des Stimmbandes, als Polypen im Sinne EPPINGER's. Ihre Entstehung aus chronisch entzündlichen Verdickungen und Wülsten der Stimmbänder wird sowohl durch die Verfolgung von Serienschnitten zweier Polypen im Zusammenhang mit dem Stimmbande als auch durch klinische Beobachtung nachgewiesen". Hij voegde er aan toe: „Natürlich fällt mir nicht ein, das Vorkommen von Fibromen im Kehlkopfe zu leugnen, aber selten durften sie wahrscheinlich sein". Het hele bonte beeld, door EPPINGER metamorphenosen genoemd, meende hij terug te mogen brengen tot stuwingsverschijnselen. Met deze opvatting classificeerde CHIARI de stembandpolyp niet meer als neoplasma, maar als chronische ontsteking. De naam „hypertrophie" is wellicht niet zo gunstig gekozen, omdat hierbij niet wordt gedacht aan een afwijking, die zich onder zo verschillende beelden kan voordoen.

De namen „vast en week fibroom" en de daaraan verbonden opvatting bleven nog lang gebruikelijk (DENKER, BRÜNINGS (1915), DENKER EN ALBRECHT (1925)). Pas in het handboek van DENKER EN KAHLER (1929) wordt de mening van CHIARI overgenomen. THOST (1929) noemde „Schleimhautpolypen" nog in één groep met angiofibromen en myxofibromen.

Engelse en Amerikaanse laryngologen noemden de stembandpolypen „inflammatory tumors". TUCKER (1936) gaf een indeling van larynxtumoren, waaruit blijkt, dat hij naast deze „inflammatory tumors" toch weer andere vormen onderscheidde:

1. vocal cord nodules
2. inflammatory tumors
3. polypoid and redundant masses, involving the cords and ventricle (prolaps)
4. fibroangiomata
5. contact ulcer
6. leukoplakie.

De histologische beelden werden niet afzonderlijk beschreven, zodat het mij niet duidelijk is, waarop de verschillen tussen de tweede, derde en vierde groep berusten.

JACKSON en JACKSON (1937) neigden er weer toe om de stembandpolypen „fibromen” te noemen. Zij spraken van verwarring in de nomenclatuur: „For example, their is no uniformity of opinion as to how much fibrous tissue a growth must show to be called a fibroma. What one histologist will call a fibroma another will report as chronic inflammatory tissue, thus throwing it out of the tumor class altogether. Obviously statistics on incidents are worthless”.

Bij de afbeelding van een microfoto van een stembandpolyp schreven zij: „These lesions are sometimes called polyps, sometimes fibromata. The fibroplastic growth is more like that seen in chronic inflammatory process in that it is fairly regular, interlacing bundles are not seen, there is a moderate degree of vascularity and a few leucocytes are scattered through the tissue. From a clinical point of view these nodules resemble neoplasms, but the histologic picture as here presented, is one of chronic inflammation. They sometimes take on autonomous growth”. Uit de beschrijving mag worden opgemaakt, dat JACKSON en JACKSON de naam fibroom voor dit beeld liever niet gebruiken. Onder het hoofd „aetiologie en pathologie” komen de schrijvers tot een tegengestelde mening. Waarschijnlijk waren zij niet bekend met de zienswijze van CHIARI. „All tumors, benign and malignant, contain some fibrous connective tissue. Just how much fibrous tissue must be present to warrant the tumor being called a fibroma depends upon the histopathologists and they are by no means agreed on the subject. Some purists, who are willing to use the word fibroma only for a tumor histologically showing only dense fibrous tissue with few bloodvessels and no evidence of inflammatory processes, are engaged in academic work on the subject; they are still waiting to see a true fibroma of the larynx. For the laryngologist dealing frequently, almost daily, with the clinical phases of fibromata in the larynx of the presence of histologic evidence of inflammatory changes in no way alters the diagnosis of fibroma, nor the indications for surgical treatment. Hematoma from subepithelial hemorrhage is one of the commonest modes of origin of fibromata. In some tumors the fibrous tissue is a direct result of inflammation and constitutes the primary condition; they may spring from the perichondrium or the mucosa or



any tissue between. Notwithstanding their start in inflammatory processes they constitute true neoplasms when they develop the power of autonomous growth. In other cases they may spring from connective tissue rests and develop secondary inflammatory processes. In still other cases the fibrous tissue may undergo malignant change; then the tumor passes out of the benign group into one of the malignant groups such as the fibrosarcomata".

Het komt mij voor, dat er geen duidelijke scheiding wordt gemaakt tussen fibromen en „inflammatory tumors". Ook spreken JACKSON en JACKSON van de fasen van een fibroom. Dit komt overeen met de metamorfozen van EPPINGER. JACKSON en JACKSON menen, dat een echt fibroom niet in de larynx voorkomt. Dit is niet in overeenstemming met de mening van de meeste schrijvers. Tenslotte valt het op, dat JACKSON en JACKSON de „vocal nodes" ook fibromata noemen.

FRIEDBERG en SEGALL (1941) bestudeerden opnieuw de histologie van de stembandpolyp en bevestigden de bevindingen van EPPINGER en CHIARI. In de polypen vonden zij stuwingsverschijnselen, oedemen, vaak thrombose en hyalinisatie. Zij beschouwden de stembandpolyp niet als neoplasma. Het aantal microscopische praeparaten, dat door het werd gezien, wordt niet genoemd.

NEW en ERICH (1938) gebruikten als indeling voor de 722 door hen beschreven tumoren van de larynx twee groepen, namelijk „neoplasms" en „non-neoplastic tumors". Tot deze laatste groep rekenden zij de „inflammatory tumors" (46 %). Echte fibromen zagen zij zelden (0.8 %). Opvallend is het grote aantal myxomen (8 %).

De opvatting van CHIARI, FRIEDBERG en SEGALL vindt men in de literatuur van de laatste jaren niet steeds aangehaald. RÜEDI (1947) schrijft over de larynxpolyp: „Histologisch handelt es sich bei dem häufigsten, glasigen, blaszroten Polyp um ein Fibrom, das unter einer dünnen Epitheldecke aus einem weitmaschigen, serösdurchtränkten Bindegewebsstroma besteht. Seltener setzen sich derbere, grauweisze Fibrome aus dichten Bindegewebssträngen zusammen. Ausserdem kommen Beimischungen von myxomatösen und angio-matösen Elemente vor, so dass man je nach dem Vorherrschen der Gewebssorte von einem Fibromyxom, Myxofibrom oder Angio-fibrom spricht". THOMSON en NEGUS (1955) bespreken de fibromen in het hoofdstuk over benigne larynxtumoren. De schrijvers geven aan, dat een fibroom kan degenereren. Er vormt zich dan oedeem in de

tumor en haemorrhagieën kunnen eveneens optreden. Het histologische beeld, dat de schrijvers hiervan geven, lijkt zeer veel op dat van de stembandpolyp. Naast de fibromen wordt door THOMSON en NEGUS ook een polypus genoemd, waarbij de namen van FRIEDBERG en SEGALL worden aangehaald en wordt toegevoegd, dat er door stuwning in deze polypen oedemen en hyaliene degeneraties kunnen ontstaan. Het is zeer waarschijnlijk, dat de fibromen van THOMSON en NEGUS identiek zijn met de stembandpolypen van FRIEDBERG en SEGALL. Ook LEMARIEY (1956) duidt een stembandpolyp met fibroom aan. Histologische gegevens verstrekt hij niet.

In het voorafgaande werd uiteengezet, dat aan het microscopische beeld van de stembandpolyp verschillende interpretaties werden gegeven. Tegenover elkaar stonden namen, die als achtergrond de gedachte aan een neoplasma of aan een „non-neoplastic tumor” aangaven. Namen als fibroangioom, fibromyxoom, vast fibroom, week fibroom, myxoom en „benign growth of the vocal cord” stonden tegenover „inflammatory tumor”, „Stimmbandhypertrophie”, varix en haemorrhoid. Deze veelheid van namen werkt zeer verwarrend.

Het was dus van belang om op grond van het materiaal, dat nog op het pathologisch-anatomisch laboratorium aanwezig was, een eigen oordeel te krijgen over de microscopie van deze stembandaandoening. Dit zal in het volgende hoofdstuk worden besproken, maar eerst zullen enige klinische gegevens over onze patienten worden medegedeeld.

## HOOFDSTUK IX

### Klinische gegevens en histologische bevindingen

Van de patienten met stembandpolypen, die sinds 1925 op de afdeling keel-neus-oorheelkunde werden behandeld, staan niet in alle gevallen voldoende klinische gegevens ter beschikking. De microscopische praeparaten tonen in een aantal gevallen, dat er bij verwijdering een sterke beschadiging van de kleine weefselstukjes heeft plaats gehad, zodat een zekere histologische diagnose niet kon worden gesteld. In een deel der gevallen ontbreken de microscopische praeparaten. Slechts een groep van 88 patienten kan voor een klinische bespreking dienen. De microscopische praeparaten van deze stembandpolypen en van enkele andere stembandafwijkingen (zie tabel 20) kunnen de uiteenzettingen in het vorige hoofdstuk verduidelijken.

TABEL 20

		aantal patienten waar de tumor voorkomt op				
		stembanden			voorstes commissuur	epiglottis
		L	R	L + R		
77 ♂ 23 ♀	1 fibroom . . . . .	1				
	1 haemangioom . . . .					
	8 cysten . . . . .	2	4	2		1
	2 stembandoedeem van REINKE . . . . .		2			
	67 ♂ 21 ♀ } 88 stembandpolypen .	25	53	6	4	
100 patienten						

Het ontstaan van stembandpolypen wordt vaak in verband gebracht met veel gebruik of misbruik van de stem. Bij 16 van onze patienten waren hiervoor, wat betreft het beroep, ook aanwijzingen te vinden. Er waren vier leraren, twee maal een predikant, een vertegenwoordiger en een veehandelaar en één maal een levensverzekeringsagent, een kruidenier, een veelprater en een zanger.

Door vier patienten werd een directe aanleiding voor de heesheid aangegeven. De eerste patient was een Duits militair: Zingen en

schreeuwen had een verergering van een reeds bestaande heesheid doen ontstaan. Een tweede patient werd hees na het zingen van bevrijdingsliederen, terwijl een derde patient na het vieren van een bruiloft deze klacht kreeg. De vierde patient werd hees na een zang-uitvoering.

De aard van de klachten wordt in tabel 21 aangegeven.

TABEL 21

Heesheid als enige klacht. . . . .	76 maal
Heesheid met gevoel van vreemd lichaam . . . . .	4 maal
Heesheid met pijn . . . . .	1 maal
Heesheid en kriebelhoest . . . . .	3 maal
Geen heesheid, slijm in de keel. . . . .	1 maal
Onbekend. . . . .	3 maal

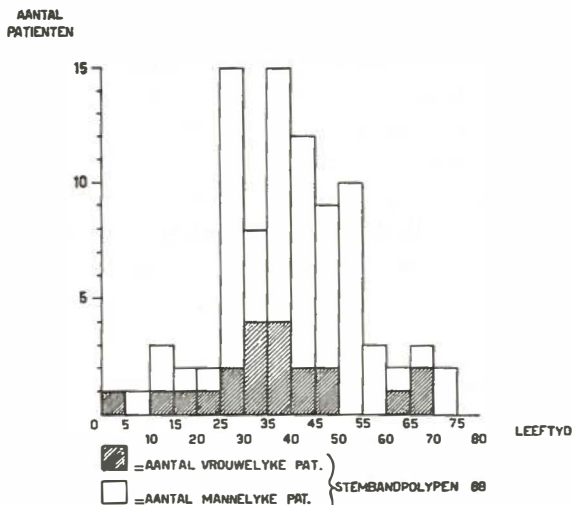
De duur van het bestaan der klachten wordt samengevat in onderstaande tabel:

TABEL 22

1 dag. . . . .	2 maal
1 dag — 1 week. . . . .	1 maal
1 week — 1 maand . . . . .	3 maal
1 — 3 maanden . . . . .	16 maal
3 — 6 maanden . . . . .	24 maal
6 — 12 maanden . . . . .	17 maal
1 — 2 jaar . . . . .	9 maal
2 — 3 jaar . . . . .	11 maal
3 — 5 jaar . . . . .	7 maal
10 jaar . . . . .	1 maal
15 jaar . . . . .	2 maal
17 jaar . . . . .	1 maal
onbekend . . . . .	6 maal

De anamnese vermeldde in geen enkel geval het voorafgaan van een infectieziekte. Sommige patienten waren voor een andere ziekte onder behandeling: bronchitis (5), anaemie (1), diabetes mellitus (1), galstenen (1), struma (1) en hoge bloeddruk (2). Als vroegere ziekten werd aangegeven: longtuberculose (2), pleuritis (1), maagresectie voor ulcus (1), coronair infarct (1), prostaatoperatie (1), apoplexie (2), toxisch struma (1), strumectomie (1). Een positieve reactie van WASSERMANN werd niet gevonden.

MACKENZIE schreef, dat de fibromen het vaakst tussen het 30ste en 50ste jaar voorkwamen. GOTTSTEIN vermeldde als grenzen 20 en 50 jaar en ROBOLD 30 en 60 jaar. De leeftijden van onze patienten kunnen uit nevenstaande grafiek worden afgelezen.



Het voorkomen van stembandpolypen werd in onze gevallen dus het vaakst gezien tussen het 25ste en 55ste jaar. Deze grenzen gelden zowel voor mannen als vrouwen. Het aantal mannelijke patienten was ongeveer drie maal zo groot als het aantal vrouwelijke (tabel 20). De verhouding 3 : 1 wordt ook in de literatuur genoemd.

De localisatie van de stembandpolypen wordt in de tabellen 20 en 23 aangegeven. De plaats van de recidieven is niet vermeld.

*Localisatie:*

TABEL 23

ware stembanden	voorste 1/3 deel . .	63 patienten
	middelste 1/3 deel . .	6 patienten
	achterste 1/3 deel . .	5 patienten
	niet aangegeven . . .	8 patienten
voorste commissuur. . . . .		4 patienten
valse stembanden . . . . .		2 patienten
		<u>88 patienten</u>

Een macroscopische beschrijving van de stembandpolyp vóór de exstirpatie werd in 44 van de 88 gevallen gegeven. In enkele van deze gevallen werd een vermoeden over de diagnose uitgesproken:

namelijk 8 maal angioom

2 maal cyste

1 maal myxoom.

De microscopische bevindingen wezen uit, dat het in alle gevallen een stembandpolyp betrof. Ook wanneer er als macroscopische beschrijving van een rode zwelling sprake was (ook 8 gevallen), werd bij microscopisch onderzoek geen angioom gevonden, doch steeds een

stembandpolyp. In 6 gevallen werd microscopisch geen aanknopingspunt voor de rode kleur gevonden. In de overige 10 gevallen werden in de microscopische praeparaten grote ruimten gezien, bekleed met endotheel, en verder veel vaatjes.

Met het oog op de opvatting, dat ontstekingen van de neuskeelholte en van de neusbijholten een aanleiding zouden zijn voor het ontstaan van stembandpolypen, werd bij onze patienten nagegaan welke van deze afwijkingen voorkwamen.

TABEL 24

Rhinitis chronica . . . . .	1 patient
Rhinitis sicca . . . . .	1 patient
Neuspolypen . . . . .	1 patient
Septumabsces . . . . .	2 patienten
Septumresectie . . . . .	3 patienten
Sinusitis maxillaris . . . . .	3 patienten
Peritonsillair absces . . . . .	1 patient
Sängerknötchen (vroeger) . . . . .	3 patienten
Chronische laryngitis . . . . .	5 patienten
Stridor laryngis . . . . .	1 patient

De stembandpolypen werden bij alle patienten door directe laryngoscopie met forceps verwijderd. Het advies werd gegeven om na de exstirpatie 14 dagen stemrust te houden.

Recidieven werden bij 12 patienten waargenomen en bevonden zich steeds op de plaats, waar de eerste stembandpolyp werd verwijderd. De recidieven traden bij de verschillende patienten op na 2 weken, 4 en 6 maanden en 1, 2, 4, 6, 8 en 20 jaar.

Bij naarschatting honderd secties werden de stembanden zorgvuldig geïnspecteerd. Er werden geen stembandpolypen aangetroffen, zodat geen seriecoupes konden worden bestudeerd.

Voor het microscopisch onderzoek stonden 430 coupes ter beschikking. De praeparaten werden gekleurd met haematoxyline-eosine en in enkele gevallen volgens VERHOEFF, PAS (periodic acid Schiff) en mucikarmijn.

Alle stembandpolypen waren bekleed met meerlagig plaveisel-epitheel, dat meestal als een overaleven dikke laag aanwezig was. Over het algemeen bestond het epitheel uit 8 tot 12 lagen; slechts in zes gevallen was er sprake van aanzienlijk dikker epitheel. Een geringe mate van verhoorning werd in 13 gevallen gezien. In twee stembandpolypen vertoonde het epitheel acanthose. In afbeelding 8 is de

verbrede epitheellaag te zien. In vergelijking met het epitheel van andere stembandpolypen is hier het aantal kerndelingsfiguren iets toegenomen. Ook ziet men, dat er vorming van papillen is opgetreden, een beeld, dat bij de overige gevallen niet of in zeer geringe mate is waar te nemen.

Aan het *bindweefsel*, dat in de stembandpolypen voorkwam, is veel aandacht besteed. Zoals uit de inleiding duidelijk is geworden, werd de indeling van deze afwijking vaak geheel of gedeeltelijk bepaald door het beeld, dat de onderzoeker zich van het bindweefsel vormde. Beziat men bijvoorbeeld de tekening, die FAUVEL van zijn myxomen maakte, dan kan men zich niet aan de indruk onttrekken, dat hij sterk oedemateus bindweefsel heeft waargenomen. Compact bindweefsel, dat de gehele stembandpolyp opvulde, werd in geen enkel praeparaat gevonden. Het bindweefsel was steeds losmazig en oedemateus. Wel varieerde de dichtheid van het bindweefsel. Er kwamen stembandpolypen voor, waar zeer weinig bindweefsel in was te vinden en waar méér dan de helft van het volume door vocht werd ingenomen. Een voorbeeld hiervan is te zien in afb. 9.

In andere gevallen was de bouw van het bindweefsel iets lossere; het vulde de stembandpolyp meer gelijkelijk op. Afb. 10 geeft hiervan een indruk, hoewel ook hier sterk oedemateuze gebieden voorkomen en een groot gedeelte van de inhoud wordt opgevuld door uitgezette vaten.

Nauwkeurig werd gezocht naar het voorkomen van dichte bundels bindweefsel. Wanneer de stembandpolyp aetiologisch en histologisch afgeleid zou kunnen worden gedacht van een fibroom, dan zou men toch verwachten overgangsvormen tussen fibroom en stembandpolyp aan te treffen. Nooit werden echter in onze praeparaten dichtdooreengevlochten bundels van celrijk bindweefsel als onderdeel van een stembandpolyp gevonden.

Ook de bevindingen van CHIARI, die seriecoupes van een stembandpolyp maakte, pleiten tegen bovengenoemde opvattingen (blz. 86). De vaste consistentie van een fibroom brengt ook met zich mee, dat mechanische factoren niet zo gemakkelijk tot stuwingsverschijnselen aanleiding kunnen geven als bij stembandpolypen.

Het verschil tussen een stembandpolyp en een fibroom wordt onder anderen bepaald door de histologische bouw van het bindweefsel en niet door de hoeveelheid bindweefsel, die in de afwijking voorkomt, zoals JACKSON en JACKSON menen (blz. 88).

STEWART (1957) meent, dat fibromen en angiomen uit de „inflammatory polypus” kunnen ontstaan. Het blijkt evenwel, dat de definitie, die hij van een fibroom en van een angioom geeft, niet scherp is gesteld.

Zeker is, dat er echte fibromen van de stembanden voorkomen. Ook CHIARI vermeldde dit reeds. Eén van onze patienten, een man van 28 jaar, had op het achterste gedeelte van de linker stemband een gladde tumor, die bij microscopisch onderzoek een fibroom bleek te zijn. Afb. 11 toont een overzicht van deze tumor, die in toto kon worden geëxstirpeerd. De tumor is bekleed met meerlagig plaveisel-epitheel. Onmiddellijk onder het epitheel bevindt zich dicht bindweefsel. De hele tumor wordt opgevuld met bundels van celrijk bindweefsel, die als een onregelmatig vlechtwerk de ruimte opvullen. Er zijn ook enkele wijde vaten te zien. Oedemateuze gedeelten komen in deze tumor niet voor. De overzichtsfoto toont, dat men hier met een afwijking van geheel andere aard dan de stembandpolyp te maken heeft. Een praeparaat, dat met haematoxyline-eosine werd gekleurd, deed even het vermoeden rijzen, dat men hier ook met een fibromyoom te maken zou kunnen hebben. Een kleuring volgens VAN GIESON toonde evenwel aan, dat er zich geen spierweefsel in de tumor bevond.

Het aandeel, dat de *vaten* aan de opbouw van de stembandpolyp leveren, is eveneens zeer wisselend. Het aantal en de grootte variëren sterk. Om een indruk te geven: Bij 14 stembandpolypen werden veel kleine vaatjes gezien, bij 11 waren slechts enkele wijde vaatjes aanwezig en 21 toonden grote, uitgezette vaten. De vaten waren meestal gevuld met bloed. Vaak was het moeilijk om aan de grote holten te zien of het sterk uitgezette vaten betrof, dan wel door laesies ontstane weefselspleten gevuld met bloed. Met PAS of mucikarmijnkleuring kon het voorkomen van vaatwanden worden aangetoond. De vaatwanden waren te dun om hier elastische vezels met elastinekleuring zichtbaar te kunnen maken. Bij 20 stembandpolypen werden deze grote ruimten gezien. De afb. 9 en 10 tonen wel niet de uitersten, maar geven toch aan, dat er zeer verschillende beelden mogelijk zijn.

*Thrombusvorming* in de vaten kwam bij 23 stembandpolypen in onze coupes voor. Afb. 10 en 12 tonen welk een uitgebreidheid dit proces kan aannemen.

Naast het voorkomen van thrombi in de vaatjes, werden in veel



gevallen ook in het tussenliggende bindweefsel degeneratieve veranderingen aangetroffen in de vorm van celarme, enigszins gehyaliniseerde gebieden. Het is hier nog moeilijker dan bij het voorafgaande om een aantal te noemen. De uitgebreidheid van het proces varieerde sterk en was in sommige gevallen zeer gering (afb. 13). De fibrinekleuring (volgens WEIGERT) kleurde in enkele gevallen de thrombusachtige massa in de vaatjes blauw.

De stembandpolypen zijn dus meestal sterk gevasculariseerd. Het aantal kleine vaatjes kan zo groot zijn, dat de gedachte aan een angioma capillare wordt gewekt. Bij geen enkele van onze 88 patienten werd een *angioom* van de stembanden gevonden. Wél had één van onze patienten een angioma capillare van de epiglottis. Het microscopische praeparaat hiervan kan als voorbeeld dienen: De tumor was bekleed door meerlagig plaveiselepitheel en hieronder lag in het bindweefsel een gebied bestaande uit vele, wijde capillairen bekleed met soms meerlagig endotheel (afb. 14). Het geheel maakt de indruk van een ongeordende groei, een indruk, die men niet krijgt bij het bekijken van een stembandpolyp. De naam fibro-angioom dient voor deze afwijking dan ook niet te worden gebruikt.

Wanneer er in een stembandpolyp veel uitgezette vaten gevuld met bloed te zien zijn, kan het beeld enige gelijkenis met een angioma cavernosum vertonen. Het moet evenwel opvallen, dat de dikke vaatwanden van het angioma cavernosum, hoofdzakelijk veroorzaakt door proliferatie van de cellen van de adventitia, niet in een stembandpolyp voorkomen. (afb. 15).

De uitgezette dunwandige vaten van de stembandpolyp kunnen door stuwning worden verklaard.

*Myxomateus weefsel*, gekenmerkt door stervormige cellen met uitlopers, werd in onze praeparaten slechts bij 4 van de 88 patienten aangetroffen (zie afb. 16). In de praeparaten van deze vier patienten was een zeer geringe hoeveelheid myxomateus weefsel aanwezig. Met de mucikarmijnkleuring en PAS was het weefsel niet aan te tonen: Daarvoor was de hoeveelheid weefsel te gering.

Naar aanleiding van de mening van EPPINGER werd ook gezocht naar het voorkomen van *slijmklieren* in de stembandpolypen. Slechts in één stembandpolyp was duidelijk te zien, dat dicht onder het plaveiselepitheel klierweefsel in de polyp lag. Het gehele histologische beeld van dit praeparaat pastte overigens geheel in dat van de

andere stembandpolypen. In de microscopische praeparaten van tien andere stembandpolypen werd eveneens klierweefsel gevonden. Men kon hier evenwel niet met zekerheid zeggen, dat het klierweefsel in de stembandpolyp lag: Het maakte veel meer de indruk, dat het klierweefsel naast de sterk beschadigde stembandpolypen in het weefsel van de omgeving voorkwam.

Duidelijke kleincellige *ontstekingsinfiltraten*, soms met plasmacellen, werden in ongeveer 30 gevallen aangetroffen. Een geringe mate van ontsteking was in vrijwel alle coupes te vinden.

Twee van de honderd patienten hadden het stembandoedeem van REINKE. Bij laryngoscopisch onderzoek werd gezien, dat de stemband over de gehele lengte oedemateus was gezwollen. In het ene geval werd microscopisch oedemateus en losmazig bindweefsel gezien, waarin grote spleten voorkwamen en ook gedegeneerd bindweefsel was te zien. Het tweede geval toonde plaatepitheel (ook in het eerste geval aanwezig) en oedemateus losmazig bindweefsel met enkele vaatjes en slijmkiertjes. Beide beelden waren microscopisch niet van een stembandpolyp te onderscheiden.

Wij stellen voor om de tumoren zoals deze door CHIARI, FRIEDBERG en SEGALL werden beschreven *stembandpolyp* te noemen en verstaan hieronder een „non-neoplastic tumor”. Stembandpolypen hebben meestal een glad oppervlak. De kleur kan sterk wisselen: van grijs-wit tot felrood, soms met duidelijke vaattekening. De steel van de tumor-tjes is niet altijd duidelijk te zien. Er zijn stembandpolypen, die met een brede basis van de onderlaag uitgaan. Bij uitzondering is het oppervlak iets gelobd of korrelig. In de kliniek heeft men behoefte om op het macroscopische beeld een diagnose te stellen. In de meeste gevallen zal dit wel mogelijk zijn. Men moet evenwel voorzichtig zijn: De beslissing brengt tenslotte de microscopie. In enkele gevallen zal blijken, dat men bijvoorbeeld te maken heeft met een fibroom, een angioom, een cyste of bij uitzondering zelfs met een carcinoom.

SALINGER (1956) stelde voor om de naam polyp te schrappen, omdat er geen typisch histologisch beeld voor deze afwijking zou bestaan. Daarentegen is het onze mening, dat het histologische beeld wel typisch is, maar dat er vele schakeringen mogelijk zijn. Ik heb ook gemeend dit met behulp van microfoto's van microscopische praeparaten te kunnen aantonen. Deze verschillen zijn onder anderen af-

hankelijk van de mechanische factoren, die op de tumor hebben ingewerkt (EPPINGER, CHIARI). In plaats van „polyp” wilde SALINGER de naam „benign growth of the vocal cord” gebruiken. Dit zou evenwel een verschuiving van de moeilijkheid betekenen en voor de clinici een te vage diagnose zijn. Anderen (ROBB) stelden een nieuwe naam voor, namelijk varix of haemorrhoid, omdat men vaak uitgezette bloedvaten aantrof en omdat men meende, dat de tumor door uitzetten van een bloedvat zou ontstaan. Deze laatste mening werd ook door THOST geuit. Ons inziens helpen deze voorstellen niet om een vereenvoudiging of verbetering van de nomenclatuur te bewerkstelligen.

TABEL 25

H.M. no.		polikl. no.	78890	besproken op blz.
1				71
2	„ „		60317	70
3	klin. no.		2230	67
4	polikl. no.		93399	76
5	„ „		75386	76
6	„ „		58803	76
7	„ „		3190	77
8	„ „		81455	35
9	„ „		95648	77
10	„ „		90593	72
11	„ „		97982	65
12	„ „		10371	71
13	„ „		85754	77
14	„ „		94543	77
15	„ „		84844	73
16	„ „		72366	77
17	„ „		99916	77
18	„ „	A.	18721	66
19	„ „		89890	73
20	„ „		91134	74
21	„ „		24251	71
22	„ „	A.	3656	78
23	„ „		25091	78

## SAMENVATTING

In het historische overzicht (*hoofdstuk I*) wordt de ontwikkeling van de pathologie, de diagnostiek en de therapie van larynxtumoren in het kort uiteengezet.

Het *tweede hoofdstuk* geeft een beschrijving van het klinische beeld. Men is het er over eens, dat bij kinderen de larynxpapillomatose een veel hardnekkiger karakter heeft dan bij volwassenen. Toch blijkt dat bij volwassenen ook multiple papillomen worden aangetroffen, die hardnekkig kunnen recidiveren.

Vroeger meende men een verband te zien met het vóórkomen van huidwratten (THOST). Nu vindt men deze mening niet meer vermeld. BECKER meent, dat larynxpapillomatose tegenwoordig minder vaak wordt gezien dan vroeger. De vraag kan met de in de literatuur ter beschikking staande gegevens niet worden beantwoord.

Een bespreking van de aetiologie volgt in *hoofdstuk III*. Vroeger meende men de oorzaak te moeten zoeken in chronische prikkelings-toestanden van het larynxslijmvlies, tuberculose en lues, infectieziekten (vooral mazelen), chemische prikkeling of verkeerd stemgebruik. Later dacht men aan hormonale factoren. De aanleiding hiertoe meende men in de invloed van puberteit en zwangerschap te vinden. Het blijkt evenwel (zie hoofdstuk II), dat het verband niet altijd duidelijk is en dat de ervaringen van verschillende onderzoekers niet eensluidend zijn. BROYLES (1940) meende, dat het appliceren van oestrogeen hormoon het infantiele larynxslijmvlies zou doen overgaan in de volwassen vorm en dat hierdoor de papillomen zouden verdwijnen. BROYLES heeft deze opvatting niet histologisch aangetoond. Ook de therapeutische ervaringen met hormoonpraeparaten geven geen voldoende steun (zie hoofdstuk VI).

ULLMANN heeft proeven gedaan om een virus aan te tonen. Het blijkt, dat velen deze proeven onjuist aanhalen. Ook sticht het verwarring, wanneer woorden als „inoculation”, „Impfung” en „enting” worden gebruikt, wanneer er geen sprake is van bacterie- en celvrij filtraat. Opvallend is ook, dat meestal alleen de proeven van ULLMANN worden aangehaald en dat andere onderzoekers niet worden genoemd. ULLMANN heeft in totaal twee maal een positief resultaat verkregen met het enten van bacterie- en celvrij filtraat op de huid van twee mensen. Nadien is dit nooit meer gelukt! Soms worden de proeven

van DAHMANN ook genoemd. De talrijke proeven van Italiaanse onderzoekers zijn in de Engelse, Franse en Duitse literatuur vrijwel onbekend gebleven. De uitkomsten van hun proeven waren alle negatief. Tegenover de twee positieve resultaten met filtraat (ULLMANN) staan naar schatting  $\pm 500$  negatieve uitkomsten (tabel 3, blz. 22 en 23). De resultaten van de proeven met papillomen in weefselcultures (WEST, BOGGS, HOLINGER) en het onderzoek met het electronen microscoop (MEESSEN en SCHULZ) moeten worden afgewacht. Het virus dient nog geïsoleerd te worden en entingen ermee zullen op duidelijker wijze dan tot nu toe het geval was de groei van papillomen moeten kunnen bewerkstelligen. De immunologische verhoudingen vragen nog veel aandacht. Voorlopig moet het larynxpapilloom worden geclassificeerd als een echt neoplasma.

In *hoofdstuk IV* wordt gewezen op een juist gebruik van de term „papilloom”. Dit is belangrijk voor het vergelijken van klinische gegevens (vooral de maligne degeneratie). Larynxpapillomen van kinderen en volwassenen zijn volgens de meeste schrijvers histologisch identiek. CROWE en BREITSTEIN wezen de klinische verschillen tussen deze beide soorten toe aan de histologische afkomst van de tumoren. Bij kinderen zou het bindweefsel en bij volwassenen het epitheel het actieve element vormen. De schrijvers meenden voor hun opvatting steun te vinden in een publicatie van VIRCHOW uit 1863, doch kenden het veranderde standpunt van VIRCHOW (1887) niet. LADEWIG en OBERNDORFER vonden de karakteristieke morphologische veranderingen in de epidermis van de papillomen, die bij cottontail-konijnen voorkomen. SCHRÖTTER, PUSATERI en CIPOLONE trachtten een histologische verklaring voor het ophouden van de groei te geven: De verklaring is niet bevredigend.

In *hoofdstuk V* volgt een bespreking van de maligne degeneratie. Verspreid in de literatuur werden 6 gevallen bij kinderen gevonden. Bij volwassenen komt maligne degeneratie vaker voor. De percentages, die door de verschillende schrijvers worden opgegeven, lopen sterk uiteen. De oorzaak is waarschijnlijk gelegen in de afwijkende histologische definitie. De indeling van larynxpapillomen, zoals deze door CUNNING, WALSH en BEAMER wordt gegeven, vermeldt ook het „hyperkeratotische papilloom”. Dit is een afwijking, die (evenals de door DE SANSON beschreven tumoren) niet tot de papillomen mag worden gerekend.

Een mogelijke verklaring voor het feit, dat het hyperkeratotisch papilloom tot de papillomen wordt gerekend, geeft een publicatie van VIRCHOW. Hij wilde het papilloom (door hem pachydermia verrucosa genoemd) tot de pachydermie rekenen. De pachydermia diffusa vertoont enige gelijkenis met het hyperkeratotische papilloom. ALTMANN c.s. beschreven intra-epitheliale veranderingen. Vaak is het moeilijk om uit te maken of men met maligne degeneratie van een larynxpapilloom te maken heeft (WILLIS). De ziektegeschiedenis van keizer FRIEDRICH III geeft een voorbeeld van deze moeilijkheden. Een bespreking ervan geschiedt ook om de rol, die MACKENZIE speelde, aan de hand van een biografie van SCOTT STEVENSON in een wat gunstiger daglicht te stellen.

In *hoofdstuk VI* wordt een overzicht van de therapie gegeven. „Grote” chirurgische ingrepen (laryngofissuur, laryngostomie, tracheotomie) worden niet meer als behandeling uitgevoerd. De resultaten waren niet bevredigend en de complicaties te ernstig. De „kleine” chirurgische ingrepen (directe laryngoscopie en verwijderen der papillomen met forceps) worden door velen toegepast. De nadelige gevolgen zijn hier minder groot en de ademweg kan vrij gehouden worden, wanneer de patienten regelmatig ter controle komen. Deze laatste methode wordt ook in Groningen toegepast.

Enkele medicamenten voor locale behandeling worden besproken (melkzuur, trichloorazijnzuur, zinkchloride, chroomzuur, roodrokend salpeterzuur, absolute alcohol, salicylzuur, mercurinitraat, formaline, tinctuur van thuja, arsenicum- en bismuthpraeparaten, joodkalium, magnesiumoxyde, colchicine, podophylline, methionine). Het is moeilijk de resultaten te beoordelen.

De bezwaren tegen diathermie en fulguratie bestonden in het ontstaan van larynxstenose. Recidieven konden niet worden voorkomen.

Aanvankelijk waren er veel voorstanders voor röntgentherapie. Door de meeste clinici is de methode nu verlaten: De kans op schadelijke gevolgen is te groot en de methode geeft niet de zekerheid, dat de papillomen verdwijnen. Dit geldt ook voor radium. De carcinogene werking van therapeutische doses röntgenstralen bij larynxpapillomen is niet voldoende onderzocht.

Er kunnen geen gunstige gevolgtrekkingen worden gemaakt voor de therapie met hormonen, antibiotica en podophylline. Het

beoordelen van de verkregen successen is moeilijk. Een blijvende genezing mag niet altijd worden aangenomen, omdat de observatietijd na de behandeling te kort was. Ook werden vaak tegelijkertijd langs chirurgische weg papillomen verwijderd. In sommige gevallen werd de groei door de therapie gestimuleerd.

In *hoofdstuk VII* worden de gegevens van 23 eigen patiënten verzameld en vergeleken met de gegevens, die de literatuur verstrekt.

De verdeling van solitaire en multiple papillomen over kinderen en volwassenen, over de geslachten en leeftijden komt overeen met de meeste opgaven.

Huidwratten werden niet vaker gezien dan men normaal pleegt aan te treffen.

Specifieke afwijkingen werden niet gevonden.

Een stijging van het aantal patiënten na de eerste wereldoorlog werd niet gezien; wél na de tweede wereldoorlog. Het aantal patiënten is echter klein.

In het gezin of in de familie van onze patiënten waren geen anderen, die aan larynxpapillomatose leden.

De moeilijkheden bij het microscopische onderzoek worden beschreven.

De invloed van de puberteit wordt nagegaan.

De hardnekkigste gevallen kwamen bij kinderen voor, maar in sommige gevallen was ook van een snelle genezing sprake. Bij volwassenen ziet men de multiple vorm eveneens; ook hier kan het recidiveren hardnekkig zijn.

Wij vonden geen verschil in histologische bouw tussen larynxpapillomen bij kinderen en volwassenen en tussen solitaire en multiple papillomen.

Drie patiënten met intra-epitheliale veranderingen worden besproken. De ziektegeschiedenis van één dezer patiënten (H.M. no. 3) kan wedijveren met de meest hardnekkige gevallen uit de literatuur.

Een overzicht van de therapie wordt gegeven in tabel 16, blz. 70 en nadien besproken.

Chemocaustica werden zelden gebruikt.

6 Patiënten, behandeld met röntgenbestraling, worden besproken (H.M. no. 3, 8, 10, 15, 19 en 20). Slechts in één geval (H.M. no. 15) zou van een gunstige invloed sprake kunnen zijn.



De resultaten van de therapie met podophylline, colchicine, aureomycine en dimenformon werden reeds in tabel 18, blz. 75 samengevat (H.M. no. 3, 10, 19 en 20).

Alleen de hardnekkige gevallen werden met de bijzondere therapieën behandeld. Bij de overige patienten (H.M. no. 2, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 22 en 23) werden de papillomen door middel van directe laryngoscopie met forceps verwijderd. Het aantal behandelingen wordt in tabel 19, blz. 78 aangegeven.

*Hoofdstuk VIII* geeft een overzicht van de opvattingen, die over de aard van de stembandpolyp hebben bestaan. Aanvankelijk werden de histologische beelden als fibroom, dus als neoplasma, geduid. Later vroeg men zich af of men aan de verschillende beelden, waaronder een stembandpolyp zich kan voordoen, afzonderlijke benamingen diende te geven of dat men deze onder één naam kon samenvatten.

De eerste uitvoerige microscopische beschrijving werd door EHRMANN gegeven (1850). Zijn mening werd niet aanvaard of is ten dele onbekend gebleven. Naderhand sprak men van „Fibroïde”, „Schleimpolypen” (FOERSTER, 1854), „benign epithelial growths”, vaste en weke fibromen, „fibrocellular growths”, „mucous polypi” (MACKENZIE, 1871) en bedoelde hiermee de stembandpolyp. FAUVEL (1876) gaf de naam myxoom. Zijn bevindingen zijn niet overtuigend.

Tot op dit tijdstip trachtte men dus aan de vele schakeringen in het beeld van de stembandpolyp afzonderlijke benamingen te geven. Het is de verdienste van EPPINGER (1880) geweest, dat hij de verschillende beelden heeft herkend als behorend tot één afwijking en onder één naam (metamorphosen) heeft samengevoegd. EPPINGER meende, dat het metamorphosen van een fibroom waren. CHIARI (1895) gaf hier kritiek op. Bij 38 stembandpolypen vond hij dezelfde histologische beelden als door EPPINGER beschreven. Hij wilde deze evenwel niet tot de fibromen rekenen, maar met „hypertrophie” betitelen. Het heeft tot  $\pm$  1930 geduurd, alvorens de gedachte van CHIARI ingang vond (zie DENKER en KAHLER, 1929). Veel Engelse en Amerikaanse laryngologen zijn niet bekend met het werk van CHIARI. Zij spreken over „vocal cord nodules”, „inflammatory tumors”, „fibroangiomata” (TUCKER, 1936). JACKSON en JACKSON gebruiken opnieuw de naam fibroom en spreken weer over de fasen van een fibroom.



In 1941 wordt de histologie van de stembandpolyp opnieuw door FRIEDBERG c.s. bestudeerd. Zij bevestigen de opvattingen van EPPINGER en CHIARI. Toch blijven er publicaties verschijnen, waarin deze opvattingen niet naar voren komen. Om enkele voorbeelden te noemen: RÜEDI (1947) spreekt over fibroangiomen, fibromyomen etc., THOMSON en NEGUS (1955) en ook LEMARIEY (1956) duiden een stembandpolyp met fibroom aan.

In het eerste gedeelte van *hoofdstuk IX* worden de klinische gegevens van 88 patienten met stembandpolypen besproken.

Bij 16 van de 88 patienten kwam veel gebruik of misbruik van de stem voor.

De aard en de duur van de klachten werd reeds samengevat in tabel 21 en 22 (blz. 92).

Uit de grafiek op blz. 93 kan de leeftijd en het geslacht van de patienten worden afgelezen.

De localisatie werd in tabel 23 (blz. 93) aangegeven.

Tabel 24 (blz. 94) geeft het aantal gevallen, waar tevens andere afwijkingen in de neuskeelholte voorkwamen.

De therapie bestond uit verwijdering van de stembandpolyp met forceps door middel van laryngoscopie.

Bij 12 patienten trad recidief op (op dezelfde plaats van de eerste stembandpolyp) na 2 weken, 4 en 6 maanden en 1, 2, 4, 6, 8 en 20 jaar.

In het tweede gedeelte van dit hoofdstuk volgt een beschrijving van ons microscopisch onderzoek. Alle stembandpolypen waren bekleed met plavei-epitheel. Het bindweefsel was meestal losmazig. Bij één patient kwam een fibroom voor. Aantal en grootte van de bloedvaten wisselde sterk. Thrombusvorming en degeneratieve veranderingen in het bindweefsel kwamen voor. Eén der patienten had een angioma capillare van de epiglottis. De angiomen maken histologisch een geheel andere indruk dan een stembandpolyp: De naam fibroangioom dient voor deze laatste afwijking dan ook niet te worden gebruikt. Myxomateus weefsel en slijmklieren werden zelden in een stembandpolyp gezien. Ontstekingsinfiltraten werden in vrijwel alle stembandpolypen aangetroffen. Twee van de 100 patienten hadden het stembandoedeem van REINKE. Microscopisch waren deze beelden niet van een stembandpolyp te onderscheiden.

Wij stellen voor om de tumoren, zoals deze door CHIARI en

FRIEDBERG c.s. werden beschreven „stembandpolyp” te noemen en verstaan hieronder een „non-neoplastic tumor”.

Sommige schrijvers willen de naam „polyp” schrappen, omdat er geen typisch histologisch beeld voor de afwijking zou bestaan. SALINGER wil de afwijking “benign growth of the vocal cord” noemen en ROBB stelde voor „varix” of „haemorrhoid van de stemband”. Het histologische beeld is mijns inziens echter wel typisch; er zijn evenwel veel schakeringen mogelijk. Met behulp van microfoto's wordt hiervan een overzicht gegeven.

## SUMMARY.

The development of the pathology, the physical diagnosis and the therapy of larynx tumours is briefly described in the historical survey (*chapter I*). The *second chapter* gives a description of the clinical picture. It is agreed that by children larynx papillomatosis has a much more stubborn character than in adults. However it appears that multiple papillomata are found in adults which can also relaps persistently. Previously it was thought that there was a relationship between larynx-papillomatosis and cutaneous warts (THOST), however this theory is no longer mentioned in the literature. BECKER proposes that larynx papillomatosis is seen to a lesser degree at present than was previously, but this question can not be answered adequately with the facts that are at our disposal in the literature.

A description of the etiology follows in *chapter III*. Previously one believed that it was caused by chronic irritation of the larynx mucosa tuberculosis and lues, contagious diseases (especially measles), chemical irritation or misuse of the voice. Later one thought of hormonal factors. The reason for this was found in the influence of puberty and pregnancy. It appears however (see chapter II), that the relationship is not always clear and that the experience of different researchers do not conform. BROYLES proposed (1940) that the application of estrogenic hormone to the infantile larynx mucosa would transform it to the adult form and hereby papillomata would disappear. BROYLES did not prove this proposal histologically. The therapeutic experiences with hormone preparations do not adequately support either (see chapter VI).

ULLMANN conducted experiments to show a virus etiology. It appears that many quote these experiments incorrectly. It also adds to the confusion, when words such as "inoculation" and "Impfung" are used and there is no mention of bacteria- and cellfree filtrate. It is also striking that usually only the experiments of ULLMANN are quoted and that other researchers are not mentioned. ULLMANN has achieved, in total, only two positive results with the inoculation of bacteria- and cellfree filtrates on the skin of two people. Since that time there has never been a successful result. The experiments of DAHMANN are also mentioned sometimes. The many experiments of Italian researchers have remained almost unknown in the English, French and

German literature. The results of their experiments were all negative. In contradiction to the two positive results with filtrate (ULLMANN), there are approximately 500 negative results (tabel 3, page 22). Results of the experiments with papillomata in tissue-cultures (WEST, BOGGS, HOLINGER) and the examination with the electronmicroscope (MEESSEN, SCHULZ) are not yet conclusive. The virus has yet to be isolated and inoculations with the virus should be able to effect the growth of the papilloma in a clearer manner than it does at present. The immunological factors still require much study. For the time being the larynxpapilloma must be classified as a real neoplasm.

The correct usage of the term "papilloma" was pointed out in *chapter IV*. This is important for the comparison of clinical data (especially the malignant degeneration). Larynxpapillomata of children and adults are histologically identical according to most writers. CROWE and BREITSTEIN distinguish the clinical differences between these two sorts, by the histological origin of the tumours. According to CROWE and BREITSTEIN the active element is formed by connective tissue in children and by the epithelium in adults. The writers thought that they found support for their supposition in a publication of VIRCHOW in 1863, however they did not know of VIRCHOW's revised viewpoint (1887). LADEWIG and OBERNDORFER found the characteristic morphological changes in the epidermis of the papillomata which appear in the cottontail-rabbit. SCHRÖTTER, PUSATERI and CIPOLONE tried to give a histological explanation for the stoppage of growth, however this explanation is not satisfying.

A description of malignant degeneration follows in *chapter V*. Dispersed in the entire literature, 6 cases were found in children. Malignant degeneration is seen more often in adults. The percentages which are given by the various writers differ extremely. The reason is probably due to the faulty histological definition. The classification of larynxpapillomata as that given by CUNNING, WALSH and BEAMER lists also the "hyperkeratotic papilloma". This is a growth that (as well as the tumours described by DE SANSON) may not be classified with the papillomata.

A publication of VIRCHOW gives a possible explanation for the fact that the hyperkeratotic papilloma is classified with the papillomata. He wanted to classify the papilloma (called pachydermia verrucosa by him) as a pachydermia. The pachydermia diffusa shows some

resemblance with the hyperkeratotic papilloma. ALTMANN et. al. described intra-epithelial changes. It is often difficult to distinguish between a malignant degeneration of a larynxpapilloma and a pre-existent carcinoma (WILLIS).

The history of Kaiser Frederick the Noble gives an example of this difficulty. A discussion of this difficulty occurs with the intention to throw another light upon the role MACKENZIE played in the treatment of the emperor. SCOTT STEVENSON wrote a biography of MACKENZIE in which this subject is also mentioned.

In *chapter VI* a survey of the therapy was given. Major surgical operations (laryngofissure, laryngostomy, tracheotomy) are no longer carried out as therapy. The results were not satisfying and the complications too severe. The minor surgical operations (direct laryngoscopy and removal of the papillomata with forceps) are used by many. The disadvantages of these methods are less and air-passage ways can be kept open, when the patients return regularly for control. This last mentioned method is applied in Groningen also.

A few drugs for local treatment were discussed (lactic acid, trichloroacetic acid, zinc chloride, chromic acid, nitric acid, absolute alcohol, salicylic acid, mercuric nitrate, formaldehyde, tincture thuja, arsenic and bismuth preparations, potassium iodide, magnesium oxyde, colchicine, podophylline, methionine). It is difficult to interpret the results.

The objections to diathermy and fulguration are due to the resultant larynxstenosis. Relapses cannot be prevented.

Initially there were many in favour of röntgen therapy. This method is no longer carried out by most clinicians, since the chance of harmful results is too large and the method does not give any certainty that the papillomata will disappear. This holds true for radium as well. The carcinogenic action of therapeutic doses of x-rays for larynxpapillomata is not sufficiently studied.

There can be no favourable results expressed for the therapy with hormones, antibiotics and podophylline. The interpretation of the achieved successes is difficult. A lasting cure may not always be accepted as such since often the follow-up period was too short and in some of the cases there was simultaneous surgical removal of the growths. In some patients the growth was stimulated by the therapy.

In *chapter VII* the data of 23 of our patients was compiled and compared with the data from the literature.

The division of solitary and multiple papillomata among children and adults, among sexes and age-groups is in agreement with most of the writers.

Cutaneous warts were not seen more often than one would find normally.

Specific lesions were not found.

An increase in the number of patients after the first worldwar was not seen: however such an increase was seen after the second worldwar. The number of patients is really too small to make any conclusive statement.

In the immediate family or in the family-tree of our patients there was no one who suffered from larynxpapillomatosis.

The difficulty of microscopic examination was described.

The influence of puberty was investigated.

The most stubborn cases appeared in children, however in some of the cases there was a rapid cure.

One sees the multiple form in adults as well, the relapses can be very stubborn here also.

We found no difference in the histological structure between larynxpapillomata in children and adults and between solitary and multiple papillomata.

Three patients with intra-epithelial changes were discussed and the history of one of these patients (H.M. no. 3) can compete with the most stubborn of cases described in the literature.

A survey of the therapy was given in table 16, page 70 and thereafter discussed.

Chemocautica were seldom used.

Six patients treated with x-ray therapy were also discussed (H.M. no. 3, 8, 10, 15, 19 and 20). Only in one case (H.M. no. 15) could we speak of a favourable influence.

The results of therapy with podophylline, colchicine, aureomycine and dimenformon were already compiled in table 18, page 75 (H.M. 3, 10, 19 and 20).

Only the stubborn cases were treated with special therapy. In the remaining patients (H.M. no. 2, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 22 and 23) the papillomata were removed with a forceps by direct laryngoscopy. The number of treatments is given in table 19, page 78.

*Chapter VIII* deals with a survey concerning the nature of vocal

cord polyps. Initially the histological picture was given as a fibroma, thus a neoplasm. Later there was some discussion as to whether different names should be given to the different aspects which a vocal cord polyp can assume or if these should be assembled under one name.

The first extensive microscopic description was given by EHRMANN (1850). His description was not accepted or has remained partially unknown. Later one spoke of "Fibroïde" and "Schleimpolype" (FOERSTER, 1854), benign epithelial growth, soft and hard fibromata, fibrocellular growths, mucous polypi (MACKENZIE, 1871) and meant hereby vocal cord polyps. FAUVEL (1876) gave the name myxoma, but his findings are not convincing. Up to the present day one tried to give different names to the various appearances of the picture of a vocal cord polyp. It is to EPPINGER's credit (1880) that he recognized the different pictures as belonging to one lesion and headed them under one name (metamorphoses). EPPINGER thought that the metamorphoses were from a fibroma. CHIARI (1895) criticized him. He found the same histological picture in 38 vocal cord polyps as those described by EPPINGER, however he did not want to classify these with the fibroma, but entitled them as "hypertrophy". Not until  $\pm$  1930 did CHIARI's theory find its place (see DENKER and KÄHLER 1929). Many English and American laryngologists are not familiar with the work of CHIARI. They speak of "vocal cord nodules", "inflammatory tumors", "fibroangiomata" (TUCKER, 1936). JACKSON and JACKSON again use the name fibroma and speak of the "phases" of a fibroma.

In 1941 the histology of the vocal cord polyp was studied by FRIEDBERG et. al. They confirmed the findings of EPPINGER and CHIARI. Yet many publications appear where in these findings are not brought out. Several examples are: RÜEDI (1947) talks about fibroangioma, fibromyxoma etc. THOMSON and NEGUS (1955) and also LEMARIEY (1956) call a vocal cord polyp a fibroma.

In the first part of *chapter IX* the clinical data of 88 patients with vocal cord polyps are discussed. In 16 of the 88 patients misuse or overuse of the voice was apparent. The nature and duration of the complaints were already compiled in table 21 and 22, page 92.

Page 93 shows a graph on which the age and the sex of the patients can be read.

The localisation was given in table 23, page 93.

Table 24, page 94 gives the number of cases in which other lesions of nose and throat were present.

The therapy consisted of removal of the vocal cord polyp with forceps by direct laryngoscopy.

A relapse occurred in 12 patients (in the same place as the original vocal cord polyp) after two weeks, 4 and 6 months and 1, 2, 4, 6, 8 and 20 years.

A description of our microscopic examination follows in the second part of this chapter. All vocal cord polyps were covered with squamous epithelium and the connective tissue was mostly loose connective tissue. We found in one patient a fibroma. The number and size of the bloodvessels varied greatly and thrombus formation and degenerative changes in the connective tissue were also found. One of the patients had a capillary angioma of the epiglottis. Angiomata give histologically a totally different impression than a vocal cord polyp. The name fibroangioma should not be used for this last mentioned lesion either. Myxomatous tissue and mucous glands are seldom seen in a vocal cord polyp, but inflammatory infiltrates were found in almost all of the vocal cord polyps. Two of the 100 patients had the vocal cord edema of REINKE, which was not to be differentiated microscopically from a vocal cord polyp.

We propose to name the tumours, such as those described by CHIARI and FRIEDBERG et. al., *vocal cord polype* and understand by this a non-neoplastic tumour.

Some writers want to dispose of the name "polyp" because there is no typical histological picture for the lesion. SALINGER wants to name the lesion "a benign growth of the vocal cord" and ROBB proposes "varix" or "hemorrhoid of the vocal cord". The histological picture according to my findings is definitely typical: there are many different aspects possible. With the help of microphoto's a survey of these is given.



## LITERATUUR

- ABBE, R. – Papilloma of the vocal cords cured by radium. *Medical Record*, April 1912, p. 644. Aangehaald door B. KATZ.
- ALBRECHT, W. – Die Bedeutung der Schwebelaryngoskopie für das Kinderalter. *Fränkels Arch. f. Laryngologie und Rhinologie*. 1913, H.I.
- ALTMANN, F. and BASEK, M. – Papilloma of the larynx with intraepithelial anaplastic changes. *A.M.A. Arch. of Otolaryngol.* (1955) **62**, 478—485.
- ALTMANN, F.; GINSBERG, I.; SROUT, A. P. – Intraepithelial carcinoma (cancer in situ) of the larynx. *A.M.A. Arch. of Otolaryngol.* (1952) **56**, 121.
- AMARANTE, R. C. L. – *A.M.A. Arch. of Otolaryngol.* (1953) **58**, 94.
- AMARANTE, R. C. L. – Therapeutic orientation in papilloma of the larynx. *Cancer Current Lit. no. 2803*, Vol. 3, no. 6.
- ANDERSON, W. A. D. – *Pathology*. Kimpton, London. 1949.
- ASHMORE, P. G. – *Thorac. Surg.* (1954) **27**, 293.
- AUBIN, A. – In discussie bij A. MOULONGUET.
- AUBRY, M. – *Chirurgie de l'oreille etc.* Masson et Cie., Paris. 1949.
- D'AUNOY, R. and ZOELLER, A. – *Arch. of Pathol.* Chicago. (1931) **11**, 589.
- BABCOCK, J. W. – Tumours of the larynx. *S. Clin. North. Amer.* (1934) **14**, 301—306. Aangehaald door W. W. WEBB.
- BALLENGER, W. L. – *Diseases of the Ear, Nose and Throat*. Lea and Febinger, Philadelphia (1911) 4th. ed., p. 548, (1943) 8th. ed., p. 463.
- BARRETTO. – Aangehaald door P. H. HOLINGER.
- BARRAUD, A.; NAGER, F. R.; RÜEDI, L.; SCHLITZER, E.; TAILLENS, J. P.: *Lehrbuch der Hals-, Nasen-, Ohren- und Mundkrankheiten*. Karger, Basel. 1947.
- BAUMGARTEN. – Aangehaald door H. DAHMANN.
- BECKER, A. – Die Virusbedingten Erkrankungen im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich. *Arch. f. Ohren-, Nasen- und Kehlkopfh. und Zeitschr. f. Hals-Nasen-Ohrenheilk.* (1955) **167**, 106—236.
- VON BERGMANN, E.; BARDELEBEN e.a. – *Die Krankheit Kaiser Friedrich des Dritten*. Kaiserliche Reichsdruckerei. Berlin. 1888.
- BERLINGER, R. – *Pract. Oto-Rhino-Laryngol.* (1956) **18**, 214—219.
- BICHAT, X. – De sedibus et causis morborum. *Litt.* (1796) § 404. Aangehaald door R. BERLINGER.
- BILLROTH, TH. und v. PITHA – *Handbuch d. allgemeinen u. speziellen Chirurgie*. Enke, Stuttgart. 1880.
- BIRELL. – In discussie bij R. B. LUNSDEN.
- Björk, H. and TEIR, H. – Benign and malignant papilloma of the larynx in adults. A comparative clinical and histological study. *Acta Oto-Laryngol.* (1957) **47**, 95.
- Björk, H. and WEBER, CH. – Papilloma of the larynx. *Acta Oto-Laryngol.* (1956) **46**, 499.
- BLASSINGAME, C. D. and JONES, R. – *Journ. Tenn. med. ass.* (1950) **43**, 286. Aangehaald door D. J. BRAIN.
- BLUMENFELD und JAFFE. – *Pathologie der oberen Luftwege und Speisewege*. Kabitzsch, Leipzig. (1929) **1**, 76.
- BOES, L. R. – Papilloma of the larynx: A report of 2 unusual cases. *The Laryngoscope* (1943) **53**, 101—111.
- BOES, L. R. – *Fundamentals of Otolaryngology*. 1954. Saunders Co, Philadelphia, London.
- BONNE, C. – Aangehaald door H. DAHMANN.
- BOSWORTH, F. H. – *Diseases of the Nose and Throat*. William Wood & Co, New York. 1892. Aangehaald door H. W. KOHLMOOS.

- BOZZINI. – Med. Chir. Gaz. (1807) 23 Febr. Aangehaald door CH. FAUVEL.
- BRADBURN, I. M. – Multiple papilloma of the larynx: A preliminary report of 4 cases treated with terramycin. The Laryngoscope (1951) **61**, 1105—1113.
- BRAIN, D. J. – Papillomata of the larynx. The Journ. of Laryngol. and Otol. (1956) **70**, 614.
- BRAUERS. – Journ. d. Chir. von Graefe und Walther. (1834) Bd. 21.
- BREZA, J. – A contribution to the question of the diagnosis of papillary carcinoma of the larynx. Abstract in Excerpta Medica (1950) *XI*, 453.
- BREZA, J.; KLAČANSKÝ, J. – Ref. Zentr. bl. Hals-Nasen-Ohrenheilk. (1953) **47**, 101.
- BROCA and ROLAND – Traitement des papillomes du larynx chez l'enfant. Rev. de Chir. (1911) **43**, 281—301. Aangehaald door S. J. CROWE.
- BROSE, L. D. – Papillomatous growths occurring in the larynx of the child. J.A.M.A. (1905) **44**, 874.
- BROWNE, LENNOX. – The Throat and Nose and their Diseases. (1899) 5th. ed. J. B. Lippincott, Philadelphia. Aangehaald door W. W. WEBB.
- BOYLES, E. N. – Treatment of laryngeal papillomata in children with estrogenic hormone- (preliminary report). Bull. Johns Hopkins Hospital (1940) **66**, 319—322.
- BOYLES, E. N. – Transact. Amer. Laryngol. Ass. (1941) **63**, 194—199.
- BOYLES, E. N. – Treatment of laryngeal papilloma in children. Southern Medical Journ. (1941) **34**, 239—242.
- BOYLES, E. N. – The history of development of laryngology. Transact. Amer. Acad. Ophthalmol. (1948) pag. 247—253.
- BRUNS, P. – zie R. KAYSER.
- BRUNS, P. – Die Laryngotomie zur Entfernung intralaryngealer Neubildungen. 1878. Aangehaald door SCOTT STEVENSON.
- VON BRUNS, V. – Die erste Ausrottung eines Polypen in der Kehlkopfhöhle durch Zerschneiden ohne blutige Eröffnung der Luftwege. Tübingen. 1862. Aangehaald door G. HOLMES.
- VON BRUNS, V. – 29 Neue Beobachtungen von Kehlkopfpolyphen. Tübingen. 1873. Pag. 12.
- BRUZZONE, C. – Internat. Zentr. bl. Laryngol. (1918) **34**, 197.
- BUCK, G. – On the surgical treatment of morbid growth within the larynx. Transact. Amer. Med. Ass. (1853) **6**, 510—635 (reprint). Aangehaald door W. W. WEBB.
- BUFFMIRE, D. K.; CLAGETT, O. TH.; McDONALD, J. C. – Proc. Mayo Clin. (1950) **25**, 595. Aangehaald door W. W. WEBB.
- BURATTI, P. – Papillomi laringei con particolare riguardo alla loro contagiosità. Arch. It. d. Otol. ec. **45** scritti Medici in Onore di Prof. U. CALAMIDA (1933) 44—64.
- CALICETI, P. – Trattato di patologia e clinica otorinolaringologica. Capilli, Bologna. 1948.
- CAPS, F. C. W. – Mededeling op het 5e intern. Congr. v. otolaryngol. Washington, mei 1957.
- CHAUVEAU. – Histoire des maladies du pharynx. Paris 1901, 1902, 1905. Baillière.
- CHIARI, O. – Über den Bau und die histologische Stellung der sogenannten Stimmband-fibrome. Arch. f. Laryngol. (1895) **2**, 1.
- CHIARI, O. – Chirurgie des Kehlkopfes und der Luftröhre. 1916.
- CIUFFO, G. – Giorn. It. Mal. Ven. Pelle. (1907) **48**, 12. Aangehaald door C. FRUGONI.
- CLAOUÉ, R. – La magnésie calcinée dans le traitement des papillomes diffus du larynx de l'enfant. Annales des Maladies de l'Oreille, etc. (1911) **37**, 11—12.
- COHEN, L. – Treatment of intractable laryngeal papilloma in adults, with case reports. Southern Medical Journ. (1933) **26**, 621—625. Aangehaald door G. B. NEW.
- CROSBY GREENE. – Sitzungsbericht. Internat. Zentr. bl. Laryngol. (1916) **32**, 60.
- CROWE, S. J. and BREITSTEIN, M. L. – Papilloma of the larynx in children. Arch. of Surg. (1922) **4**, 275—299.

- CUNNING, D. S. - Diagnosis and treatment of laryngeal tumors. *Journ. Amer. Med. Ass.* (1950) 142, 73—76.
- CZERMAK. - Ein Beitrag zur Laryngoskopie. *Wiener Mediz. Wochenschr.* (1859) no. 2. Aangehaald door HEYMANN en KRONENBERG.
- DAHMAN, H. - Systematische Versuche zur Therapie der Papillomen. *Zeitschr. f. Laryngol. und Rhinol.* (1929) 17, 362.
- DAHMAN, H. - Die Larynxpapillomatose. Kabitzsch, Leipzig. 1930.
- DEELMAN, H. T. - *Zeitschr. f. Krebsf.* (1922) 19, 123. Aangehaald door H. L. VAN VIERSEN TRIP.
- DEELMAN, H. T. - Een geval van multiple larynxgezwellen en de ziektegeschiedenis van keizer FRIEDRICH III. *N.T.v.G.* (1927) 26, 2695.
- DEELMAN, H. T. - Atypisch epitheel en kwaadaardige nieuwvorming. *Klinische les.* *N.T.v.G.* (1932) p. 1802.
- DELAVAN, D. B. - The origin of laryngology. *Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol.* (1941) 50, 629—632.
- DENECKE, H. J. - H.N.O. Beitr. z. *Zeitschr. f. Hals-Nasen-Ohrenheilk.* (1950) 2, 72.
- DENKER, A. und ALBRECHT, W. - *Lehrbuch der Krankheiten des Ohres und der Luftwege.* Gustav Fisher, Jena. 1925.
- DENKER, A. und BRÜNNINGS. - *Lehrbuch der Krankheiten des Ohres und der Luftwege.* Gustav Fisher, Jena. 1915.
- DESPONS, J. - Papillomatose diffuse du larynx et traitement chirurgical. *Revue de Laryngol., Otol., Rhinol.* (1948) 96, 389.
- DORTU, P. - *Annales des Maladies de l'Oreille etc.* (1911) 36, 196.
- DUFFY, WM. - Papilloma of the larynx. Report of a case treated with radium with resultant chronic diffuse thyroiditis. *The Johns Hopkins Hospital Reports* (1919) 18, 417. Aangehaald door B. KATZ.
- DUKES. - Personal communication. zie D. J. BRAIN.
- DUNN, JOHN. - Report of a case of papillomata of the larynx with results of treatment by x-rays. *Transact. Amer. Laryngol., Rhinol. and Otol. Soc.* (1909) p. 473. Aangehaald door J. H. FOSTER.
- EHRMANN, C. H. - *Histoire des Polypes du Larynx.* Strasbourg. 1850.
- EPPINGER, H. - zie bij KLEBS.
- FAUVEL, CH. - *Traité pratique des maladies du larynx.* Paris: Delahaye, 1876.
- FELDMANN, A. J. - Aangehaald door H. DAHMAN.
- FERGUSON, C. F.; SCOTT JR., H. W. - Papillomatosis of the larynx in childhood; report of 15 cases and review of the literature. *Nw. England Journ. of Medicine* (1944) 230, 477—482.
- FÖRSTER, A. - *Handbuch der spec. Path. Anatomie.* Leipzig. 1854.
- FOSTER, J. H. - Papillomatosis of the larynx. *Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol.* (1933) 42, 548—559.
- FOSTER, J. H. - Treatment of laryngeal papillomatosis. *Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol.* (1937) 46, 786—789.
- FOURRESTIER, M.; CARTON, J. et ROUGET, J. - *Journ. franç. Med. Chir. Thorac.* (1951) 5, 194.
- FRÄNKEL, B. - *Arch. Laryngol., Rhinol.* Berlin (1893) 1, 1.
- FRIEDBERG, M. D.; STANTON, A.; SEGALL, W. H. - The pathologic anatomy of polyps of the larynx. *Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol.* (1941) 50, 783.
- FRUGONI, C. - The alleged viral origin of laryngeal papilloma. *Clin. otolaryngol.* (1952) 4—5, 323—338.
- GAREL, J. - Papillomes chez des enfants en bas age, deux cas traité par la methode directe

- de KILLIAN. *Annales des Maladies de l'Oreille*. (1906) no. 1. Aangehaald door B. KATZ.
- GERDY, P. N. - Des polypes et de leur traitement. Paris 1833. Aangehaald door CH. FAUVEL.
- GERHARDT, K., Kehlkopfgeschwülste. In Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie. Wien. (1896) *XIII*, T. II, 14.
- VAN GILSE, P. H. G. - Clinische Les. N. T.v.G. (1932) **76**, 4499.
- VAN GILSE, P. H. G. en KAISER, - Zeitschr. f. Hals-Nasen-Ohrenheilk. **24**, 543.
- GOODMAN, L. S. and GILMAN, A. - The pharmacological basis of therapeutics. Ed. 2. New York, The McMillen Company (1955) p. 1052. Aangehaald door R. DEL VILLAR.
- GORELL, D. S. - Laryngeal papilloma in children. *Canad. M.A.J.* (1950) **142**, 73—77. Aangehaald door D. J. BRAIN.
- GORELL, D. S. - Laryngeal papilloma in children. *Canad. M.A.J.* (1952) **67**, 425—427. Aangehaald door D. J. BRAIN.
- GOTTSTEIN, J. Die Krankheiten des Kehlkopfes. Leipzig u. Wien. Franz Deuticke. 1893. S. 185.
- DE GRAAF WOODMAN - *Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol.* (1955) **64**, 794.
- GREEN, E. J. - *Med. Journ. Australia* (1953) **1**, 627—628. Aangehaald door W. W. WEBB.
- GREEN, HORACE - On the surgical treatment of polypi of the larynx and oedema of the glottis. New York. 1852.
- GREEN, HORACE - *Transact. of the Amer. Med. Ass.* 1853.
- GRUSCHETZKAJA, M. - Zur Rö-therapie der Larynxpapillome. *Strahlentherapie* (1927) **25**, 420. Aangehaald door J. H. FOSTER.
- HAJEK, E. F. - *Journ. of Laryngol.* (1956) **70**, 166.
- HAJEK, M. - *Arch. Klin. Chir.* (1891) **42**, 46.
- HAJEK, M. - Pathologie und Therapie der Erkrankungen des Kehlkopfes, der Luftröhre und der Bronchien. C. Kabitzsch. 1932. Aangehaald door H. DAHMANN.
- HARRIS, H. H. and WATTLEWORTH, K. L. - Tumors of the larynx. *A.M.A. Arch. Otolaryngol.* (1951) **53**, 640—645.
- HASLUND; VIRCHOW und HIRSCH Jahresbericht (1876) *II*, I, 138.
- HASLUND; VIRCHOW und HIRSCH Jahresbericht (1875) *II*, 218.
- HEYMANN-KRONENBERG - Geschichte der Laryngologie und Rhinologie. Handb. der Laryngol. und Rhinol. I (1896) *I*.
- HICKEY, P. - The intralaryngeal application of radium for chronic papillomata. *The Amer. Journ. of Roentgenology*. (1921) **7**, no. 4. Aangehaald door B. KATZ.
- HITZ, H. and OESTERLIN, E. - A case of multiple papillomata of the larynx with aerial metastases to the lung. *Amer. Journ. Path.* (1932) **8**, 333—338.
- HOLINGER, P. H. - *Practica oto-rhino-laryngol.* (1950) **12**, 236.
- HOLINGER, P. H. - *Arch. Otolaryngol.* (1951) **53**, 347.
- HOLINGER, P. H.; JOHNSTON, K. C.; ANISON, G. C. - *Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol.* (1950) **59**, 547—564.
- HOLINGER, P. H.; JOHNSTON, K. C. and MCMAHON, R. J. - Hoarseness in infants and children. *Eye, Ear, Nose and Throat Month.* (1952) **31**, 247—251.
- HOLINGER, P. H.; JOHNSTON, K. C. - Benign tumors of the larynx. *Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol.* (1951) **60**, 496—509.
- HOLINGER, P. H.; ANDREWS, A. H.; ANISON, G. C.; JOHNSTON, K. C. - Pathology of the larynx. A photographic analysis. *Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol.* (1947) **56**, 583.
- HOLLINGWORTH, J. B.; KOHLMOOS, H. W. and MCNAUGHT, R. C. - *Arch. of Otolaryngol.* (1950) **52**, 82—87.

- HOLMES, G. – Die Geschichte der Laryngologie von den frühesten Zeiten bis zur Gegenwart, übersetzt von O. KÖRNER. 1887.
- HOLT – Diseases of Infancy and Childhood. 7th. ed. p. 474. Aangehaald door E. N. BROYLES.
- HUBBARD, T. – Papilloma of the larynx. The Laryngoscope (1915) 25, no. 9.
- HUBBARD, T. and GALBRAITH, E. G. – The treatment of papilloma of the larynx by fulguration and diathermy. Arch. Otolaryngol. (1925) 1, 71–78.
- HURST, E. W. – Journ. of Exp. Med. (1933) 58, 607–624. Aangehaald door R. E. SHOPE.
- ISHIKAWA, K. – Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Entstehungsursachen der Papillome. Fukuoka Acta Med. (abstr. sect.) (1936) 29, 87.
- JACKSON, CH. – Papillomata of the larynx with presentation of patients. Transact. Amer. Acad. Ophthalmol. (reprint) 1921. Aangehaald door W. W. WEBB.
- JACKSON, CH. and JACKSON, CH. L. – The larynx and its diseases. W. B. SAUNDERS, Philadelphia. 1937.
- JACKSON, CH. and COATES, G. M. – Diseases of the Ear, Nose and Throat. p. 905. Aangehaald door E. N. BROYLES.
- JACKSON, CH. and JACKSON, CH. L. – Diseases and injuries of the larynx. McMillan Co., New York. 1942.
- JAKOBI, H. – Arch. f. Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilk. Kongressbericht. (1954) 165, 457.
- JADASSOHN, J. – Sind die Verrucae vulgares übertragbar? Verhandl. der Deutschen dermat. Gesellsch. (1896) 5, 497. Aangehaald door W. A. DE MOMBREUN.
- LE JEUNE, F. E. – Tumors of the larynx. South. Surgeon (1936) 5, 243–247. Aangehaald door H. W. KOHLMOOS.
- LE JEUNE, F. E. – The story of WARREN BELL. Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol. (1941) 50, 905–908.
- JOHNSTON, R. – Direct laryngoscopy in the diagnosis and treatment of papillomata of the larynx. The Laryngoscope (1909) 19, 861.
- JONES, S. – Cases illustrative of the value of treatment of papilloma of the larynx by radium and by x-ray. The Journ. of Laryngol., Rhinol. and Otol. (1920) 35, 113. Aangehaald door B. KATZ.
- JUNGLING, H. – Aangehaald door W. TONNDORF.
- KAYSER, R. – Laryngologie und Chirurgie, eine historische Skizze. Bruns' Beiträge zur klin. Chirurgie (1929) 146, 201.
- KATZ, B. – Treatment of laryngeal tuberculosis with trichloroacetic acid. The Amer. Review of Tuberculosis. (1930) 21, no. 5.
- KATZ, B. – Treatment of papillomas of the larynx with calcined magnesium. Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol. (1932) 41, 202–251.
- KERNAN, J. D. Congenital papillomata of the trachea. Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol. (1936) 45, 872.
- KINDLER, W.; KREBS, B.; HOMM, G. – Die Geschichte der Oto-Rhino-Laryngologie in Berlin. (1956) p. 53.
- KIRCHNER, J. A. – Papillomata of the larynx with extensive lung involvement. The Laryngoscope (1951) 61, 1022. Aangehaald door H. W. KOHLMOOS.
- KLEBS – Handbuch der pathol. Anatomie. Bd. 2, Abt. 1. H. EPPINGER: Pathol. Anatomie des Larynx und der Trachea. Berlin. 1880. Hirschwald.
- KOCH, J. – Radiation in laryngeal papilloma. Arch. f. Ohren-Nasen- und Kehlkopfheilk. (1936) 142, 83–96.
- KÖLLRENTTER, W. – Zur Behandlung der Kehlkopfpapillome. Monatschr. f. Ohrenheilk. (1907) H. 2, p. 82.

- KOHLMOOS, H. W. – Papillomata of the larynx in children. *Arch. of Otolaryngol.* (1955) **62**, 242.
- KÖRNER, O. – Die Cricotomie zur Entfernung subglottischer Kehlkopfapillome bei kleinen Kinder und die Verhütung der Papillomrecidive durch innerliche Gaben von Arsenik. *Zeitschr. f. Ohrenheilk.* (1908) p. 41.
- LADWIG, P. and OBERNDORFER, S. – Beiträge zur Kenntnis des Shopeschen Kaninchenpapilloms und seines „filtrierbaren Erregers“. II. die Histogenese des Tumors. *Virchow's Archiv* (1938) **301**, 204–219.
- LAND, F. T. – *Journ. Laryngol. and Otol.* (1950) **64**, 205.
- LEDERER, F. L. – Diseases of the Ear, Nose and Throat. Ed. 6. Philadelphia, F. A. Davis Company (1952) 885–886; 1323–1324. Aangehaald door R. DEL VILLAR.
- LEMAITRE; AUBIN et VESELLE – Dégénérescence épithéliomateuse du larynx chez une fillette de 8 ans. *Ann. de l'oreille, du larynx, du nez et du pharynx* (1930) **49**, 548.
- LEMARIEY, A. – Otorhinolaryngologie infantile. Masson et Cie. (1956) p. 455.
- LETO, L. – La magnesia calcinata nella cura dei papillomi laringei. La pratica, oto-rhinolaringoiatrica. *Semons Internat. Centr. bl.* (1912) no. 10.
- LEWIN – Über Neubildungen, namentlich Polypen des Kehlkopfes. Vortrag gehalten am 4. Dez. 1862. *Götschen deutsche Klinik* (1862) **20**, 12.
- LEWIN – *Deutsche Klinik*, (1862) März 29.
- LEWIN – *Deutsche Klinik*, (1862) Mai 24.
- LEWIS, R. M. – A study of the effects of theelin on gonorrheal vaginitis in children. *Ann. Journ. of Obst. and Gynecol.* (1933) **26**, 593–599. Aangehaald door P. H. HOLINGER.
- LIEUTAUD, J. – *Historia Anatomo. med., lib. iv. observ.* Paris. (1767) **63**, 64. Aangehaald door CH. FAUVEL.
- LIMMER – H.N.O. Beitr. z. *Zeitschr. f. Hals-Nasen-Ohrenheilk.* (1950) **2**, 72.
- TE LINDE and BRAUNER – *Amer. Journ. Obst. and Gyn.* (1935) **30**, 512. Aangehaald door E. N. BROYLES.
- LISTON – *Chirurgie pratique* 1840. Aangehaald door CH. FAUVEL.
- LUKENS, R. M. – Papilloma of the trachea. Report of a case. *Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol.* (1936) **45**, 872–874.
- LUND – Aangehaald door H. DAHMANN.
- LUNSDEN, R. B. – Multiple papillomata of the larynx. *Journ. Laryngol. and Otol.* (1951) **65**, 303–304.
- LUTZKI, A. – *Thoraxchirurgie* (1953) **1**, 349.
- MACCART, H. – Tracheal and bronchial papillomatous implant showing malignant changes. *Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol.* (1954) **63**, 498–499.
- MACKENZIE, M. – *Growths of the larynx.* J. and H. CHURCHILL. 1871. London.
- MACKENZIE, M. – *Essay on growths in the larynx with reports and analysis of one hundred consecutive cases, treated by the author.* LINDSAY and BLAKISTON. 1871. Philadelphia.
- MACKENZIE, M. – *Die Krankheiten des Halses und der Nase.* p. 404, T.: I. August Hirschwald. Berlin. 1880.
- MACKENZIE, M. – *British Medical Journ.* (1887) **2**, 1127.
- MACKENZIE, M. – *The fatal illness of FREDERICK THE NOBLE.* London 1888.
- MACKINNEY, R. – The removal of laryngeal papillomata with a simple technic. *The Laryngoscope* (1909) **19**, 861.
- MACKINNEY, R. – The direct removal of laryngeal papillomata. *Journ. Laryngol. and Otol.* (1924) **39**, 485.
- MACNAUGHT, R. C. – Surgical correction of anterior web of the larynx. *The Laryngoscope* (1950) **60**, 264–272.
- MARTLAND, H. S. – The occurrence of malignancy in radio-active persons. *Amer. Journ. of Cancer.* (1931) **15**, 2435.



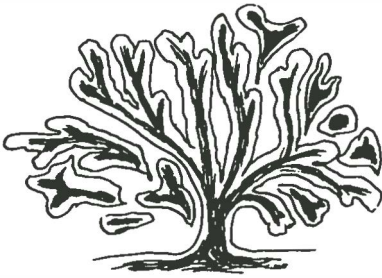
- MASINI, G. – Sul valore della laryngofissione dei papillomi della laringe. R. Academia medico di Genova. 1899. Aangehaald door B. KATZ.
- MASINI, G. – Sulla cura dei papillomi laringei con la magnesia calcinata. Bolletino delle malattie dell'orecchio, della gola e del naso. (1912) no. 3.
- MASSEI, F. – Fasi natura e terapia dei papillomi laringei. I Congresso Soc. It. Laringol. 1892. Aangehaald door C. FRUGONI.
- MEESSEN, H. und SCHULZ, H. – Elektronen-mikroskopischer Nachweis des Virus im Kehlkopfapillom des Menschen. Klinische Wochenschrift (1957) 15, 771.
- MENNITI IPPOLITO – A proposito della contagiosità dei papillomi della laringe. Arch. It. O.R.L. (1931) *XLII*, F. VII.
- MESSERKLINGER, W. – Ein Beitrag zur Behandlung der Larynxpapillome. Zeitschr. f. Laryngol. (1956) 35, 728.
- MIDDELDORFF. – Die Galvanokaustik. Breslau. 1854.
- MINETTO, E. et GARBAGNI, R. – Ann. d'Oto-Laryngol. (1954) 71, 642.
- DE MOMBREUN, W. A. and GOODPASTURE, E. W.: Infectious oral papillomatosis in dogs. Amer. Journ. Path. (1932) 8, 43–55.
- MORGAGNI, J. B. – De sedibus et causis morborum. Litt. (1765) § 24, 26. Aangehaald door C. H. EHLMANN.
- MOTTO – Aangehaald door H. DAHMANN.
- MOULONGUET, A. e.a. – Annales d'otolaryngologie (1950) 67, 547.
- NEW, G. B. and ERICH, J. B. – Benign tumors of the larynx. Arch. of Otolaryngol. (1938) 28, 841–910.
- NEW, G. B. – Treatment of the larynx. Ann. of Otol., Rhin. and Laryngol. (1921) 30, 631.
- NEW, G. B. and KIRCH, W. – Tumors of the nose and throat: A review of the literature. Arch. of Otolaryngol. (1928) 8, 600–607.
- NEW, G. B. and KIRCH, W. – Tumors of the nose and throat. Arch. of Otolaryngol. (1929) 9, 445–450.
- NEW, G. B. and KIRCH, W. – Tumors of the nose and throat: A review of the literature. Arch. of Otolaryngol. (1930) 11, 657–668.
- NEW, G. B. and KIRCH, W. – Tumors of the nose and throat. Arch. of Otolaryngol. (1933) 17, 563–582.
- NEW, G. B. and KIRCH, W. – Tumors of the nose and throat. Arch. of Otolaryngol. (1934) 19, 621–637.
- NEW, G. B. and KIRCH, W. – Tumors of the nose and throat. Arch. of Otolaryngol. (1937) 26, 96–109.
- NEUWENHUYSE, A. G. – Chronische larynxstenose. Proefschr. Leiden. 1951.
- ORTON, H. B. – Papilloma of the bronchus. Transact. Amer. Bron. Soc. (1932) p. 25.
- OTTO – Seltene Beobachtungen z. Physiol. und Path. Berlin (1824) p. 110.
- PAGET – Lectures on surgical pathology. Third ed. 1870. Edited by Professor TURNER.
- PATTERSON, E. J. – Multiple papilloma of larynx, trachea and left bronchus in a child. Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol. (1939) 48, 1080–1082.
- PFEIFFER, W. – Therapy of laryngeal papilloma. Zeitschr. f. Laryngol., Rhinol. und Otol. und ihre Grenzgebiete (1932) 23, 280–299.
- POLYAK, L. – Die Behandlung der multiplen Kehlkopfapillome mittels Radiumbestrahlung. Semon's Internat. Centralbl. (1912) 1, 60.
- PONTHUS, P. et AWAD, J. – Papillomatose laryngée chez une fillette de deux ans, dégénérescence épithéliomateuse a l'âge de 16 ans. Ann. d'Otolaryngol. (1948) 65, 143.
- PUSATERI, S. – Internat. Zentr. bl. Laryngol. (1917) 33, 137.
- PUTNEY, F. J. – Borderline malignant lesions of the larynx. A.M.A. Arch. of Otolaryngol. (1955) 61, 381.

- PUTNEY, F. J. and O'KEEFE, J. J. - Clinical significance of keratosis of the larynx as a premalignant lesion. *Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol.* (1953) **62**, 348.
- REGNOLI - Osservazion. chirurg. Pisa, 1836. Aangehaald door CHAUVEAU.
- REICHERT, J. L. e.a. - Infections in the lower part of the genital tract in girls. *Ann. Journ. of Dis. of Children.* (1937) **54**, 459—495. Aangehaald door P. H. HOLINGER.
- REINKE, F. - *Fortschr. Med.* (1895) **13**, 469.
- REINKE, F. - Über die funktionelle Struktur der menschlichen Stimmrinne. *Anat. Hefte* (1897) **9**, 103.
- ROBB, J. M. - Laryngeal stenosis. *Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol.* (1949) **58**, 566.
- ROBB, J. M. - In discussie bij S. SALINGER.
- ROKITANSKY, C. - *Zeitschr. der k.k. Gesellschaft der Aertze zu Wien.* (1851) **1**, 166.
- ROMONEK, P. - Laryngeal papillomatosis. *Nebraska, M. J.* (1934) **19**, 130—134. Aangehaald door G. B. NEW.
- ROSENBERG, A. - Die Behandlung der Kehlkopfpapillome bei Kinder. *Arch. f. Laryngol. und Rhinol.* v. Fränkel. 1896.
- ROSS, J. M. - A case illustrating the effects of prolonged action of radium. *Journ. Path. and Bact.* (1932) **35**, 899.
- ROSS, J. M. - The carcinogenic action of radium in the rabbit: The effect of prolonged irradiation with screened radium. *Journ. Path. and Bact.* (1936) **43**, 267.
- RUBIN, J. A. - Papilloma of the larynx. *Canad. M.A.J.* (1954) **71**, 572—575. Aangehaald door W. W. WEBB.
- RÜEDI, L. - zie bij A. BARRAUD.
- RÜHLE, H. - *Lehrbuch der Kehlkopfkrankheiten.* (1861) S. 220.
- RUNGE, H. G. - Zur Therapie der Kehlkopfpapillomatose. *Zeitschr. f. Rhinol. und Laryngol.* (1929) **17**, 377.
- SALINGER, S. - *Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol.* (1942) **51**, 273—277.
- SALINGER, S. - Benign tumors of the vocal cord. Clinical versus histologic diagnosis. *Ann. of Otol., Rhinol. and Laryngol.* (1956) **65**, 783—792.
- SANGIOVANNI, V. - Papillomi della laringe. *Arch. It. Otol., Rinol. Lar.* (1936) *XLVIII*, F. VIII.
- DE SANSON, D. R.; AMARANTE, R. C. L. - Pre-cancerous formations of the larynx. *Revista Brasileira de Medicina* (1948) **5**, 572—577.
- SCHAFF, B. and THOMSON, R. V. - *Amer. Rev. Tuberc.* (1955) **71**, 429. Aangehaald door D. J. BRAIN.
- VON SCHÄFFER - Aangehaald door H. DAHMANN.
- SCHECH, PH. - *Krankheiten des Kehlkopfes und der oberen Luftwege.* Franz Deuticke, Leipzig u. Wien. 1897.
- SCHIERBEEK, P. - Larynxpapillomen. *Geneesk. Gids* (1951) **22**, 2.
- SCHLEICH, C. L. - *Besonnte Vergangenheit*, Berlin, Rohwohlt, 1922.
- SCHMIDT, MORITZ - *Krankheiten der oberen Luftwege.* Julius Springer. Berlin. (1903) S. 646.
- SCHRÖTTER, L. - *Vorlesungen über die Krankheiten des Kehlkopfes.* Vienna. W. Braumüller (1892) p. 269. Aangehaald door S. J. CROWE.
- SCOTT STEVENSON, R. - *Morell Mackenzie*, William Heinemann, London. 1946.
- SEIFFERT, A. - H.N.O. Beitr. z. *Zeitschr. f. Hals-Nasen-Ohrenheilk.* (1950) **2**, 137.
- SELWYN-BROWN, A. - *The physician throughout the ages.* 2 vols. Capchart-Brown Co., New York. 1928. Aangehaald door W. W. WEBB.
- SEMON, Sir FELIX - Die Frage des Überganges gutartiger Kehlkopfgeschwülste in bösartige. speziell nach intralaryngealen Operationen. *Sammelforschung des Intern. Zentr. bl. f. Laryngol. usw.* Semon Forschungen u. Erfahrungen (1880/1910) **2**, 71.



- SEMON, Sir FELIX – Autobiografy. Edit. by Henry C. Semon and T. A. McIntyre, London. 1926.
- SERRA, A. – Giorn. It. Mal. Ven. Pelle (1908) 49, 11 en (1924) 65, 1808. Aangehaald door C. FRUGONI.
- SESTIER – Traité de l'angine laryngée oedémateuse. Paris. 1852. Aangehaald door R. BERLINGER.
- SHAMBAUGH, G. – Laryngeal Papilloma. Surg. Clinics of Chicago. (1919) p. 172. Aangehaald door B. KATZ.
- SHOPE, R. E. and WESTON, E. – Infectious papillomatosis of rabbits. Journ. Exp. Med. (1933) 58, 607—624.
- SHURLEY, E. A. – A treatise on diseases of the nose and throat. 2nd. ed. D. Appleton and Co. New York. 1905. Aangehaald door W. W. WEBB.
- SIMEONI, C. – Sulla contagiosità dei papillomi laringei. Pubblicazione Clinica O.R.L. Napoli (1928) XIII. Aangehaald door C. FRUGONI.
- SIMPSON, C. L.; HEMPELMANN, L. H. and FULLER, L. M. – Radiology (1955) 64, 840.
- SMITH, H. – Papilloma of the larynx. J.A.M.A. (1914) 63, 2207—2211.
- SMITH, R. T. – An unusual papilloma of the larynx. The Laryngoscope (1932) 42, 390—392.
- SPIRA, A. – Über Kehlkopf-papillome und der Behandlung. Monatschr. f. Ohrenheilk. (1928) 62, 396.
- STEINER, R. Stimmbandpapillom und Tuberkulose. Monatschr. f. Ohrenheilk. (1911) H. 11, p. 1281.
- STEWART, J. P. – The histopathology of benign tumours of the larynx. The Journ. of Laryngol. and Otol. (1957) 71, 718.
- STOUT, A. P. Amer. Journ. Röntgenol. (1953) 69, 1.
- STRANG – Personal communication. Aangehaald door D. J. BRAIN.
- STRUPLER, W. – Papillomatosis tracheo-bronchialis. Pract. oto-laryngologica (1955) 17, 391—397.
- SWAIN, H. L. – Sitzungsbericht. Internat. Zentr. bl. Laryngol. (1916) 32, 60.
- SYME, W. S. – Three bronchoscopy cases. Journ. Laryngol. and Otol. (1927) 42, 752.
- TEMPEA et GILBUZOTIANU – Contribution clinique à la papillomatose laryngienne. Ann. de Maladie de l'Oreille, du Laryngologie (1928) 47, 1112. Aangehaald door J. H. FOSTER.
- THOMSON, St. C. – Diseases of the nose and throat. Casell & Co. Ltd., London. 1926.
- THOMSON, Sir St. CLAIR and NEGUS, V. E. – Diseases of the nose and throat. Casell and Co. Ltd., London. 1955.
- THOST – zie A. DENKER.
- TONNDORF, W. – Röntgenschädigung des Kehlkopfes. Zeitschr. f. Hals-Nasen-und Ohrenheilk. (1925) 13, 22.
- TUCKER, G. – Journ. Laryngol. and Otol. (1936) 51, 563.
- ULLMANN, E. V. Acta Otolaryngol. (1923) 5, 317—334.
- ULLMANN, E. V. – Aetiologie und Pathogenese der Larynxpapillome. Zeitschr. f. Hals-Nasen-Ohrenheilk. 1922. Verhandlungen d. Gesellschaft deutscher Hals-Nasen- und Ohrenärzte, p. 514.
- VAN VIERSSEN TRIP, H. L. – Proefschr. Groningen. 1933.
- DEL VILLAR, R.; ECHEVERRIA, E.; DE ACOSTA, V. M.; DIBILDOX, J. C.; LEON DIAZ, F. – Laryngeal Papillomatosis: Its treatment at the Hospital Infantil de Mexico. Arch. of Otol. (1956) 64, 480.
- VIRCHOW, R. – Die krankhaften Geschwülste. Verlag August Hirschwald, Berlin. (1863) I.
- VIRCHOW, R. – Berliner klin. Wochenschr. (1883) no. 20.

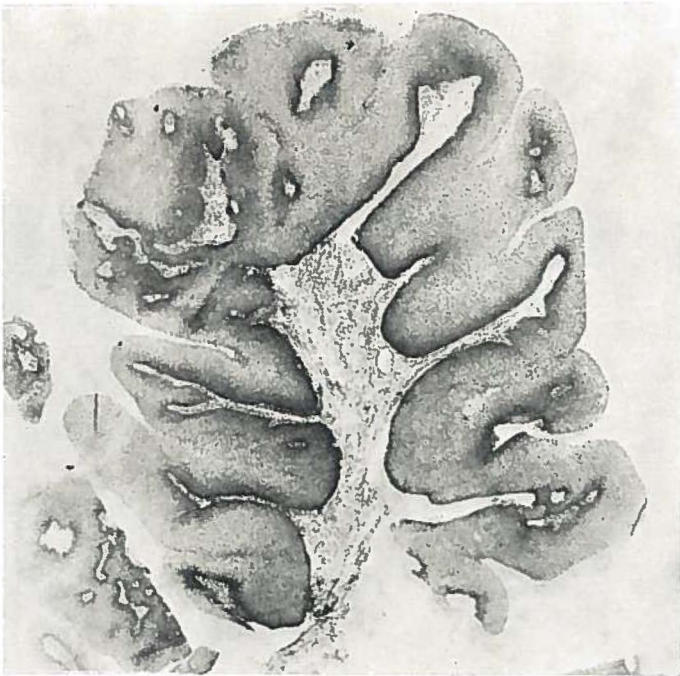
- VIRCHOW, R. - Berliner klin. Wochenschr. (1887) **32**, 585.
- VIRCHOW, R. - Berliner klin. Wochenschr. (1887) **32**, 878.
- VOLTOLINI, R. - Die Anwendung der Galvanokaustik. Braumüller. Wien. 1867.
- WALSH, TH E and BEAMER, P. R. - The Laryngoscope; St. Louis (1950) **60**, 1110—1124.
- WARD, G. E. and HENDRICKS, J. W. - Diagnosis and treatment of tumors of the head and neck. Baltimore. Williams and Wilkins Comp. (1950) p. 596. Aangehaald door R. DEL VILLAR.
- WARD, G. E. - Arch. of Laryngol. (1896) **5**, 402—423. Aangehaald door A. ROSENBERG.
- WEBB, W. W. - Papillomata of the larynx. The Laryngoscope (1956) **66**, 871.
- WEDER, A. - Discussie bij W. STRUPLER.
- WERNER, H. - Beiträge zur Kenntniss der sogenannten Papillome des Kehlkopfes. Carl Winter. Heidelberg. 1894.
- WESSLEY-CARTER - Internat. Zentr. bl. Laryngol. (1911) **27**, 463; (1912) **28**, 220. Aangehaald door H. DAHMANN.
- WEST, R. A.; BOGGS, J. D. and HOLINGER, P. H.: Acta Otolaryngol. (1957) **48**, 14.
- WILE, U. J.; KINGERLY, L. B. - J.A.M.A. (1919) **73**, 970.
- WILLIS, R. A. - Pathology of Tumours. Butterworth & Co., London. 1948.
- WISHART - Aangehaald door R. B. LUNSDEN.
- WITTMACK, K. - Arch. f. Laryngol. **33**, 264.
- VAN WIJK, TH. W. - Over het syndroom polyposis adenomatosa gastro-intestinalis generalisata heredofamiliaris gecombineerd met huid- en slijmvliespigmentaties of ziekte van PEUTZ. Diss. Leiden. 1950.
- YOUNG - In discussie bij R. B. LUNSDEN.
- ZALIN, H. - The treatment of laryngeal papillomata in childhood. Journ. Laryngol and Otol. (1948) **62**, 621—626.
- ZAMORA, A. M. - Two benign growths removed by bronchoscopy. Journ. Laryngol. and Otol. (1931) **46**, 829.



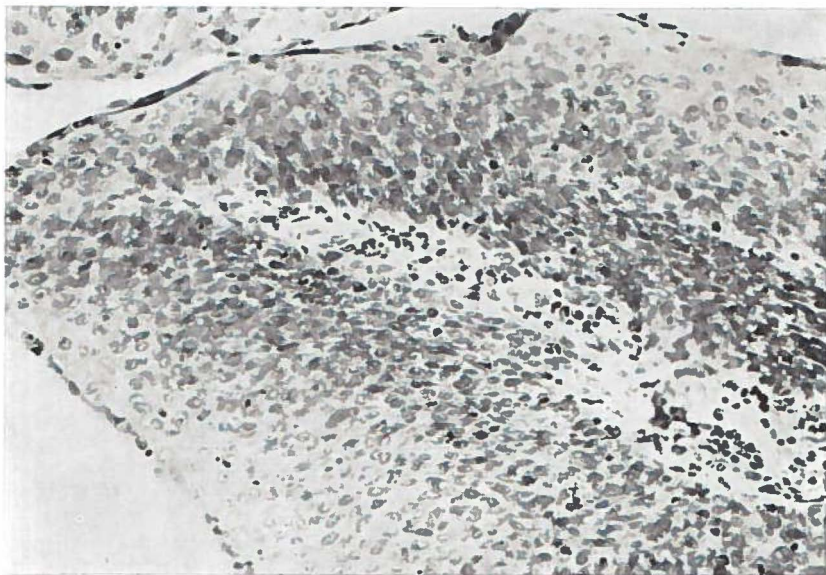
Afb. 1. Lengtedoorsnede van een larynxpapilloom (schematisch).



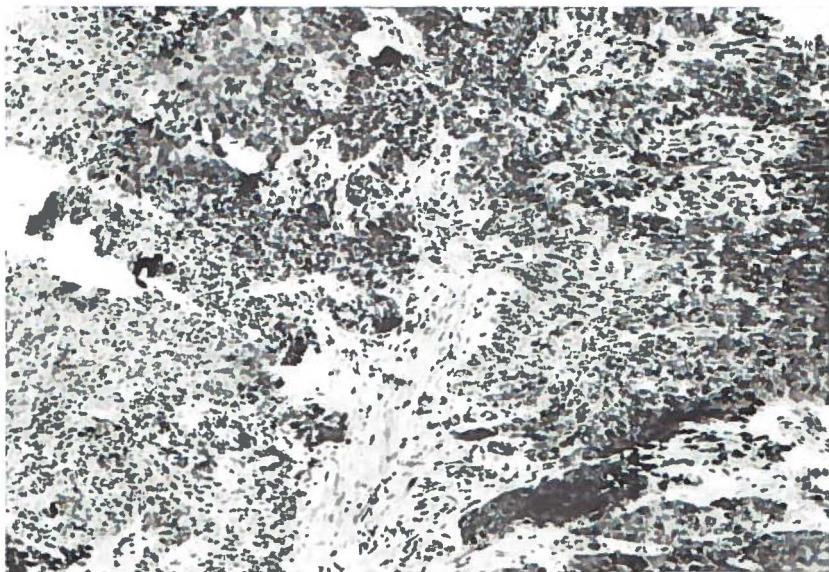
Afb. 2. Verschillende beelden, die bij sneden onder een hoek mogelijk zijn (schematisch).



Afb. 3. Larynxpapilloom. Lengtedoorsnede.

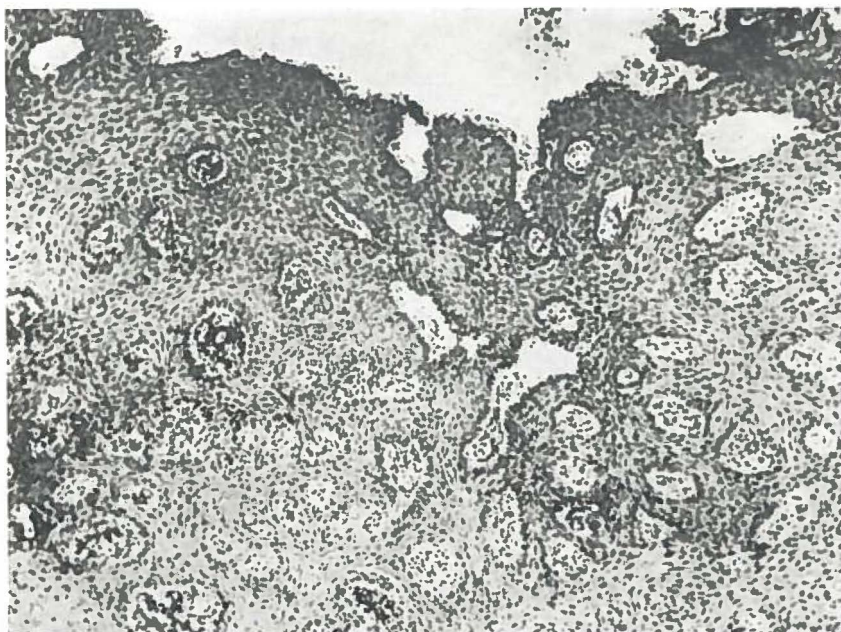


Afb. 4. Larynxpapilloom. Rustig beeld.

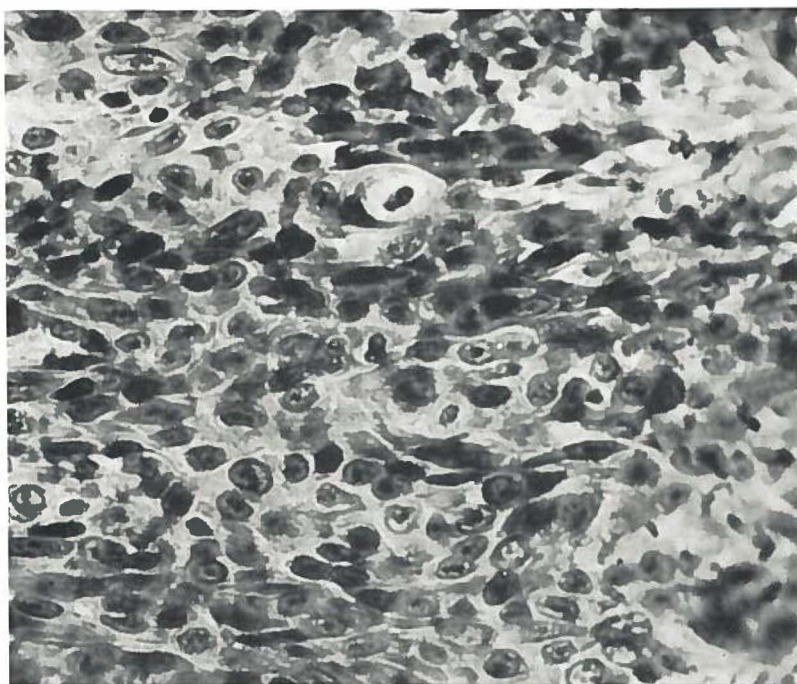


Afb. 5. Carcinoma planocellulare. Maligne degeneratie van een larynxpapilloom.





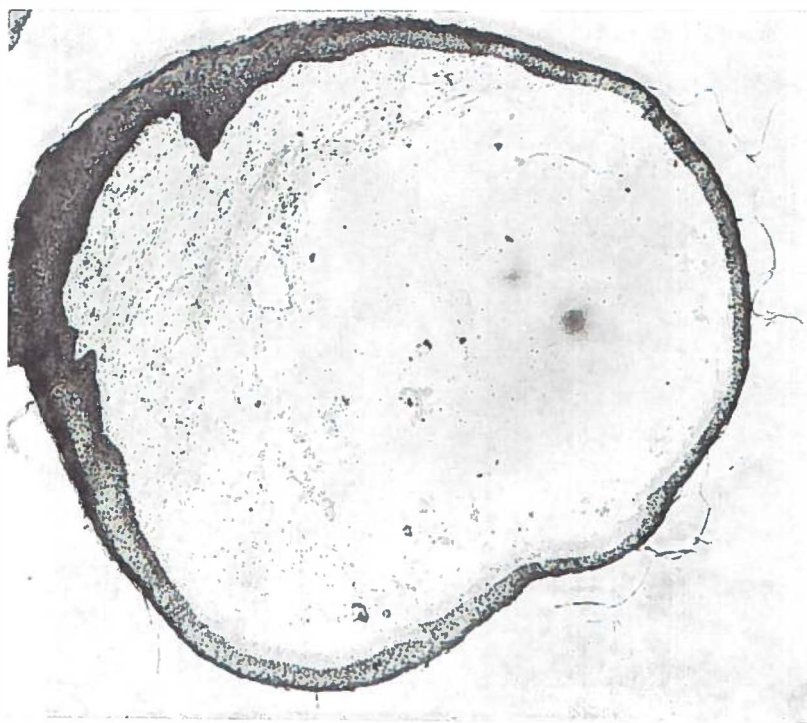
Afb. 6. Chronische laryngitis. Tangentiële coupe.



Afb. 7. Intraepitheliale, anaplastische veranderingen bij een larynxpapilloom.

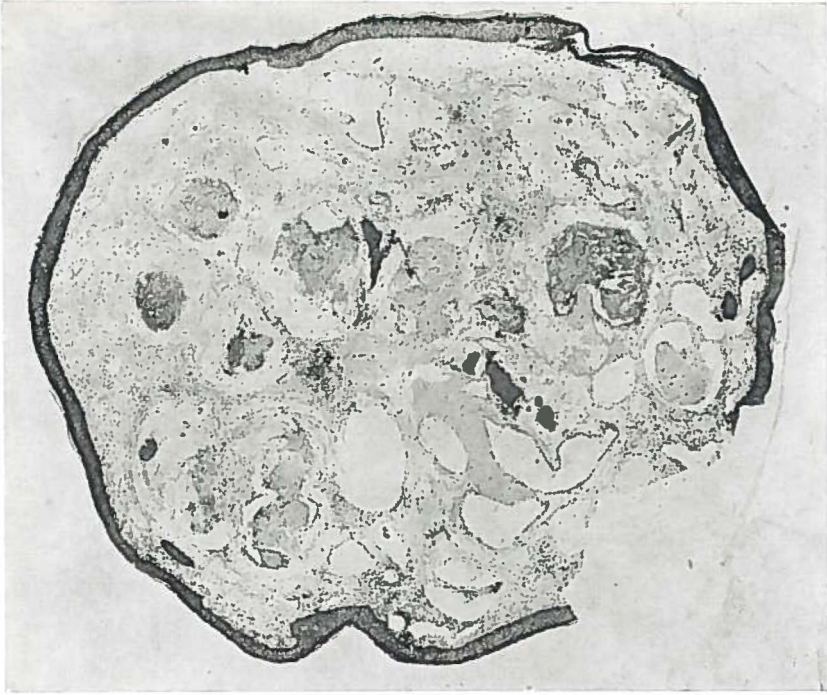


Afb. 8. Stembandpolyp. Acanthose.

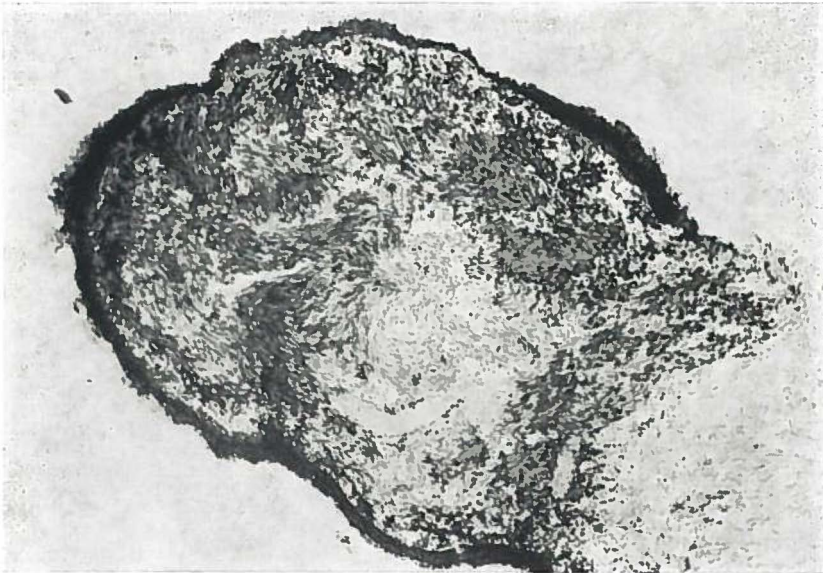


Afb. 9. Stembandpolyp: Vrij weinig oedemateus bindweefsel, enkele uitgezette vaten, veel vocht.

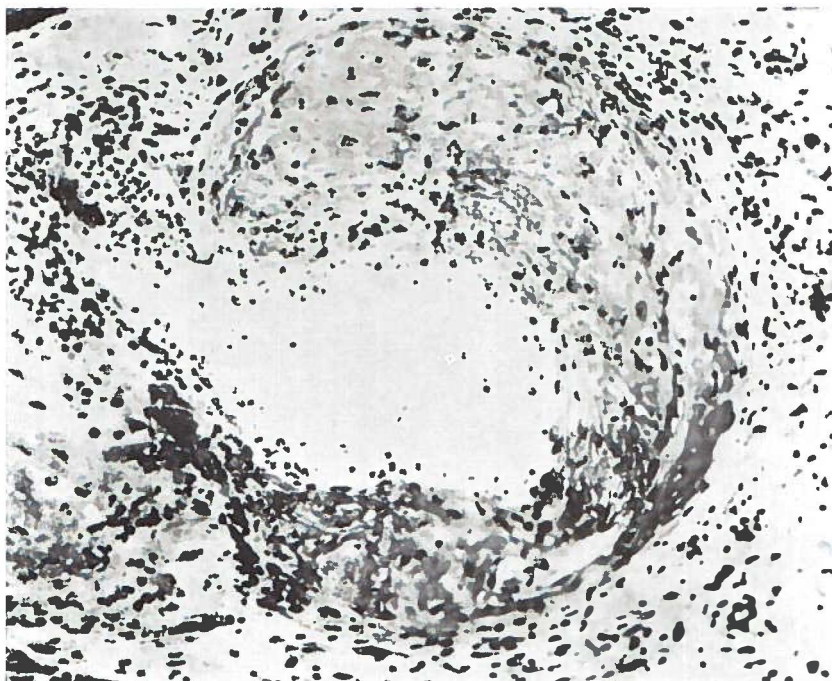




Afb. 10. Stembandpolyp: Oedemateus bindweefsel; veel grote, uitgezette vaten met thrombusvorming; weinig vocht; hyaliene degeneratie.



Afb. 11. Fibroom van de stemband.

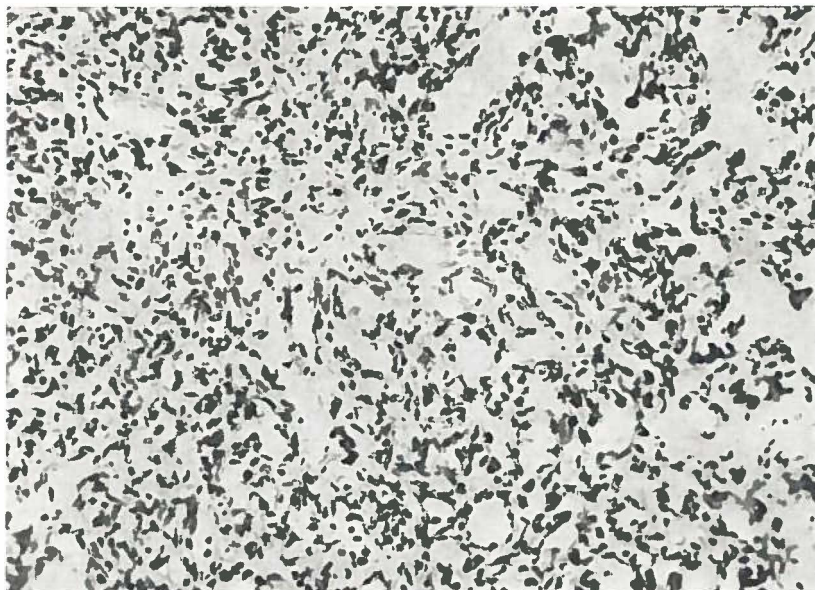


Afb. 12. Stembandpolyp. Thrombusvorming.

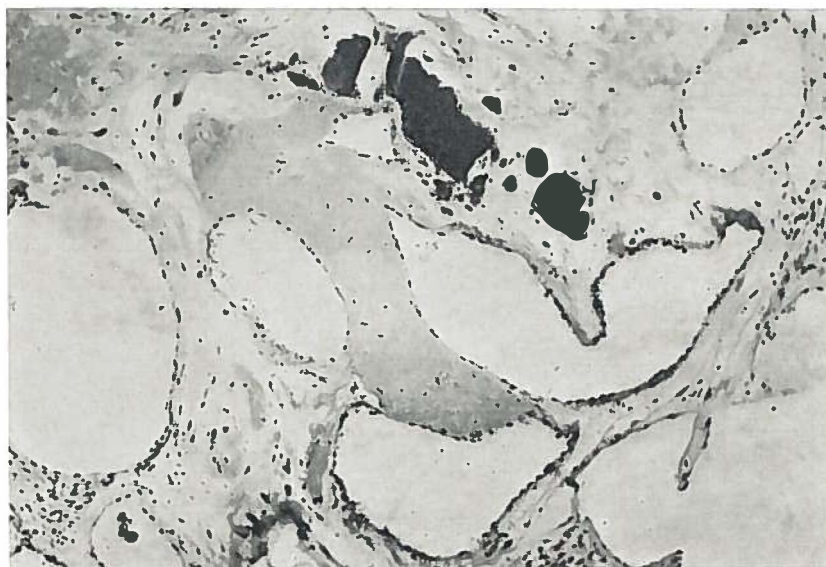


Afb. 13. Stembandpolyp. Hyaliene degeneratie.

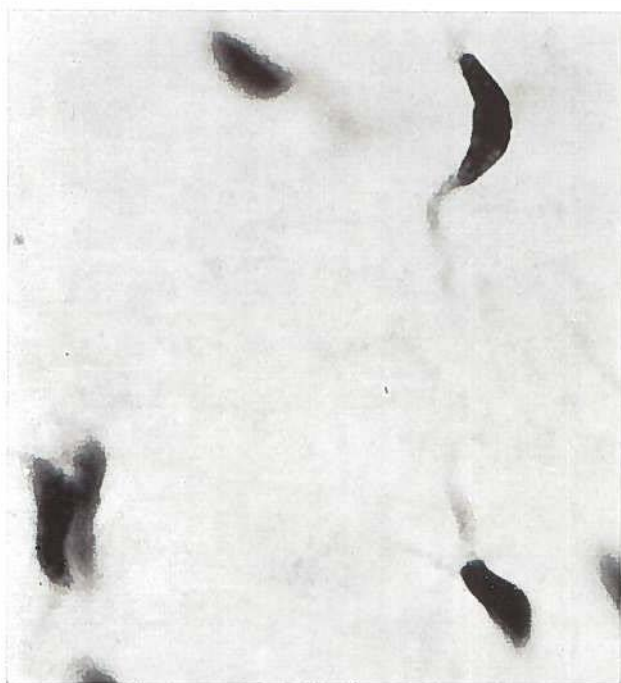




Afb. 14. Angioma capillare epiglottidis.



Afb. 15. Stemandpolyp: Uitgezette vaten en losmazig, oedemateus bindweefsel.



Afb. 16. Stembandpolyp. Cellen met uitlopers (myxomateus weefsel?)